KOMPLEXE CYCLISIERUNG MIT HYDROXYBORANEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
dem
Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Erika Clauß
aus Chemnitz

Berlin 1973

1974

KOMPLEXE CYCLISIERUNG MIT HYDROXYBORANEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

dem

Fachbereich Pharmazie

der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Erika Clauß

aus Chemnitz

Berlin 1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. Möhrle
2. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Kreutzberger

Tag der mündlichen Prüfung: 10. 1. 1974

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546512_0015

Die vorliegende Arbeit wurde unter der Anleitung von

Herrn Professor Dr. Hans Möhrle

am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin angefertigt. Für die großzügige Unterstützung und Förderung meiner Arbeit danke ich Herrn Professor Möhrle herzlich.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG		1
A)	REAKTION NACH DUFF UND FURNESS	4
	Nacharbeitung der Vorschrift und Konstitutionsermittlung des Umsetzungsproduktes	5
B)	UMSETZUNG VON N. N-BIS-[2-HYDROXY-NAPHTHYL-(1)-METHYL]AMIN MIT ORGANISCHEN HYDROXYBORANEN	11
	1) Dihydroxyphenylboran	11
	2) Hydroxydiphenylboran	15
	3) Thermische Zersetzung	18
	4) Charakterisierung und Isolierung der Spaltprodukte	19
C)	REAKTIONEN VON 1-[3.4-DIHYDRO-2H-NAPHTH[1.2-e][1.3]OXAZINYL-(2)-METHYL]-NAPHTHOL-(2) MIT HYDROXYDIPHENYLBORAN UND TETRAPHENYLDIBOROXID	31
	1) bei Raumtemperatur	31
	2) bei erhöhter Temperatur	33
D)	HYDROXYDIPHENYLBORAN-2-AMINOÄTHYLESTER ALS AMINKOMPONENTE IN MANNICH-REAKTIONEN	34
	1) 2-Naphthol	34
	2) 4-Methylphenol	40
	3) Phthalimid	41
	4) Acetophenon	50
	5) 4-tert.-Butylphenol	52
	6) 2,4-dialkylsubstituierte Phenole	55

Seite

E) BESTIMMUNG DER HYDROXYCHINOLIZIDIN-KONFIGURATION IN SABADILLA-ALKAMINEN 65

1) "Komplexe Cyclisierung" von 2-Hydroxyaminen durch Hydroxydiphenylboran 65

2) Störende Einflüsse auf die Cyclisierungsreaktion der Sabadilla-Alkamine mit Hydroxydiphenylboran 67

3) Verbesserung der Cyclisierungsbedingungen durch Einsatz von Aminoxiden 71

4) Sicherung der Bor-Betain-Struktur 76

5) Sterische Verhältnisse in den Sabadilla-Alkamin-Oxiden 77

ZUSAMMENFASSUNG 78

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE 83

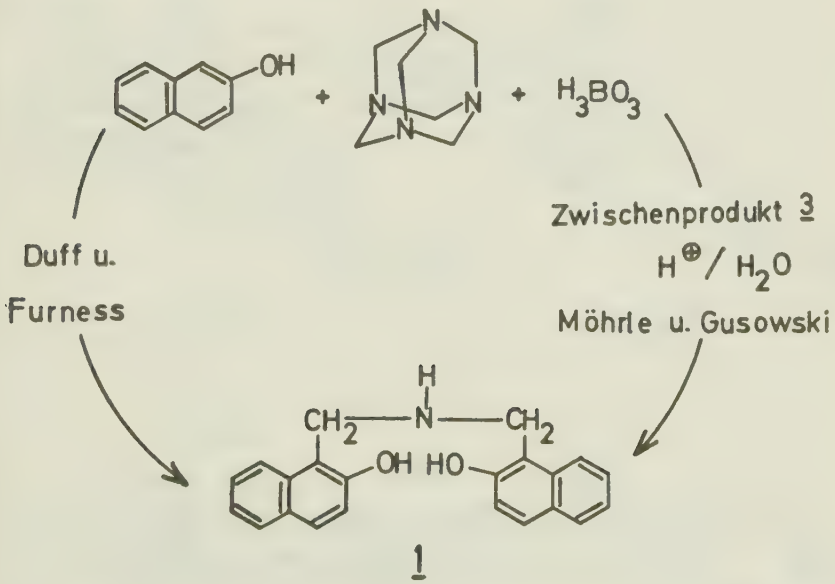
LITERATURVERZEICHNIS 124

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

2-Naphthol wurde von mehreren Arbeitsgruppen [1) 2) 3)] in einer Art Mannichreaktion mit Hexamethylentetramin umgesetzt. Unter verschiedenartigen Reaktionsbedingungen beschrieben die Autoren auch unterschiedliche Produkte.

Galimberti und Erba [1)] wollten ein O-Aminomethylierungsprodukt erhalten haben, das sich aber bei Nachprüfung [4)] als kernalkyliertes Dihydrooxazin-Derivat erwies.

Bei der in Gegenwart von Borsäure durchgeführten Reaktion berichteten Duff und Furness [2)] über ein Kernalkylierungsprodukt der Struktur 1. Die Nacharbeitung der Vorschrift durch Möhrle und Gusowski ergab jedoch Differenzen.



1

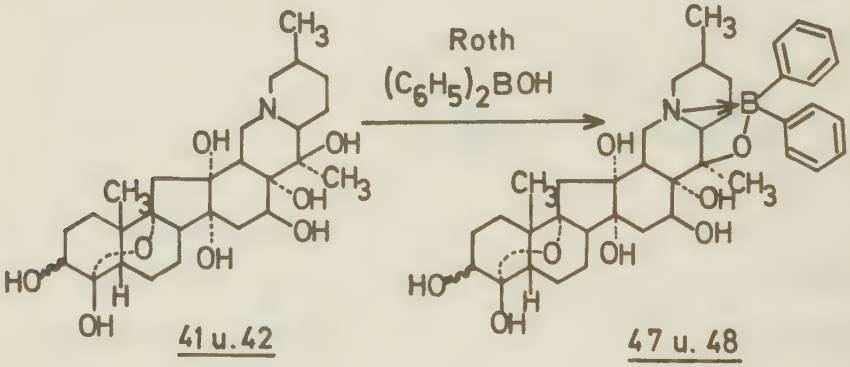
---

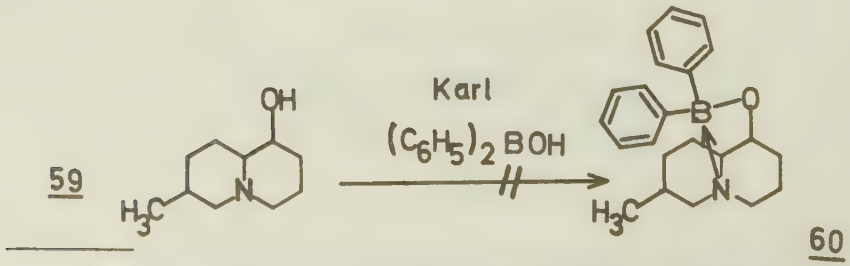
1) P. Galimberti u. C. Erba, Gazz. Chim. Ital. 77, 375 (1947)
2) J.C. Duff u. V.I. Furness, J. Chem. Soc. 1951, 1512
3) W.J. Burke, M.J. Kolbezen, R.J. Reynolds u. G.A. Short, J. Amer. Chem. Soc. 78, 805 (1956)
4) H. Möhrle u. B. Gusowski, Chem. Ber. 106, 2485 (1973)

Es wurde zwar eine kristalline Verbindung erhalten, die aber andere als die in der Literatur angegebenen Eigenschaften aufwies und erst bei der Hydrolyse durch Mineralsäuren die entsprechende Mannichbase 1 lieferte.

Die Konstitution des Zwischenprodukts 3 ist nicht bekannt. Es liegt die Vermutung nahe, daß es sich um eine Borverbindung oder um ein Isomer handelt.

Natürliche Hydroxyamino-Verbindungen stellen die Sabadilla-Alkamine 41 und 42 dar. Nach Roth [5] liefern diese mit organischen Hydroxyboranen Reaktionsprodukte, welche die Konstitution von "Boroxazolidinen" besitzen sollen. Dabei erfolgt eine Veresterung und zusätzlich tritt ein Ringschluß durch Ausbildung einer koordinativen bzw. semipolaren Bindung ein.





5) H.J. Roth, Deut. Apotheker-Z. 101, 1389 (1961)

Überraschenderweise fand Karl [6], der eine den Sabadilla-Alkaminen entsprechende Partialstruktur, das 1-Hydroxy-7-methylchinolizidin (59), synthetisierte, weder bei dieser Verbindung noch bei den Stereoisomeren eine Umsetzung mit Hydroxydiphenylboran zu den "Boroxazolidinen". Er machte dafür die Raumerfüllung des vierten Liganden am Stickstoff verantwortlich, welche eine Änderung der Verknüpfung des Chinolizidinsystems bewirkt [7] und damit eine Cyclisierung unmöglich macht.

Ziel der Arbeit war es daher:

1) die Reaktion von Duff und Furness zu überprüfen und die Konstitution des Zwischenprodukts 3 zu ermitteln. Gleichzeitig sollte festgestellt werden, ob die Bildung des Zwischenprodukts 3 allgemeineren Charakter aufweist, z.B. ob im Falle einer Borverbindung statt Borsäure auch organische Hydroxyborane zur Reaktion eingesetzt werden können.

2) Die Widersprüche um die Reaktion von Hydroxydiphenylboran mit 1-Hydroxychinolizidinen zu klären. Dazu mußte die Struktur der Verbindungen von Roth sicher bestimmt und untersucht werden, ob die Konfiguration des bicyclischen Systems durch "komplexe Cyclisierung" charakterisiert werden kann.

---

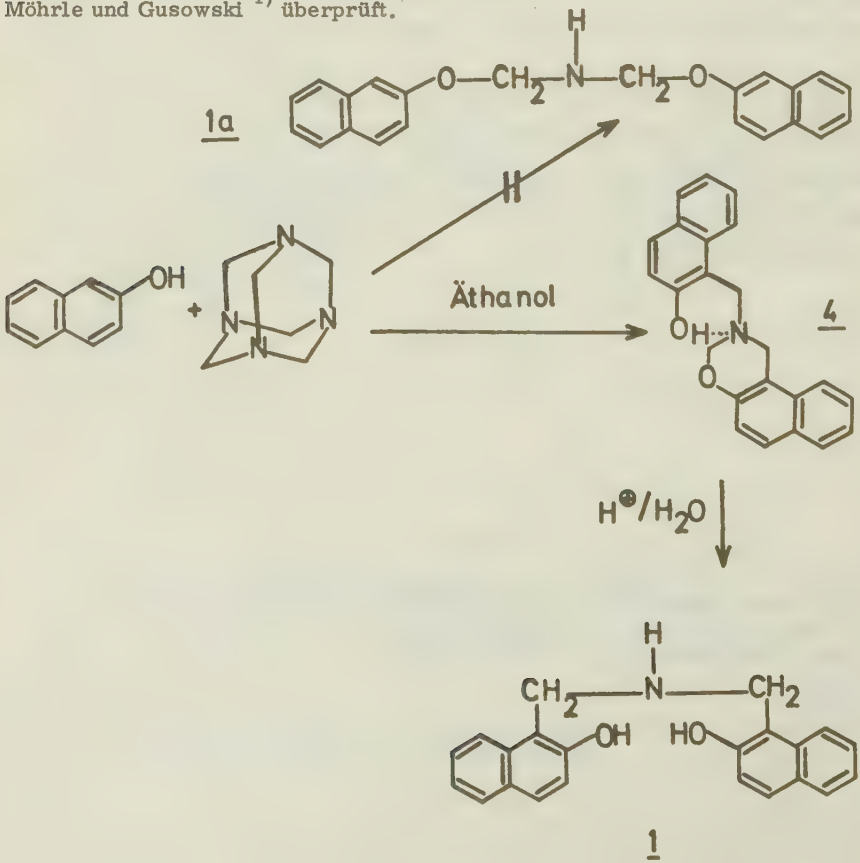
6) Chr. Karl, unveröffentlichte Versuche im Rahmen der Dissertation Tübingen 1968

7) Chr. Karl, Dissertation Tübingen 1968

A) REAKTION NACH DUFF UND FURNESS

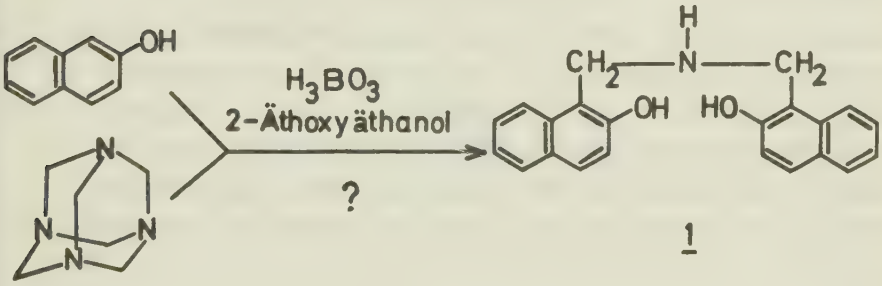
Verschiedene Autoren haben über Kondensationsprodukte aus 2-Naphthol, Formaldehyd und Hexamethylentetramin berichtet [1)2)3)]. Dabei wurden offensichtlich verschiedene Produkte erhalten, weshalb auch unterschiedliche Konstitutionen postuliert wurden. Die einen Autoren [2)3)] beschrieben eine Kern-Aminomethylierung, während Galimberti und Erba [1)] das erhaltene Reaktionsprodukt als Bis-(2-naphthoxymethyl)-amin (1a) formulierten und es damit eindeutig als O-Aminomethylierungsprodukt kennzeichneten. Letztere Struktur wurde von einer amerikanischen Arbeitsgruppe auch scheinbar bestätigt [3)].

Inzwischen wurde aber die Reaktion nach Galimberti und Erba von Möhrle und Gusowski [4)] überprüft.



Wie sie zeigen konnten, erfolgt bei dieser Umsetzung keine O-Aminomethylierung, sondern es entsteht aus 2-Naphthol und Hexamethylentetramin in äthanolischer Lösung ebenfalls unter Kern-Aminomethylierung das Dihydrooxazin-Derivat 4. Diese Verbindung geht bei Behandlung mit verdünnter Säure in die Diphenolbase 1 über.

Auch bei der Nacharbeitung der von Duff und Furness [2] beschriebenen Umsetzung von 2-Naphthol und Hexamethylentetramin in 2-Äthoxyäthanol und in Gegenwart von Borsäure stellten Möhrle und Gusowski Abweichungen von den Literaturangaben fest.



1

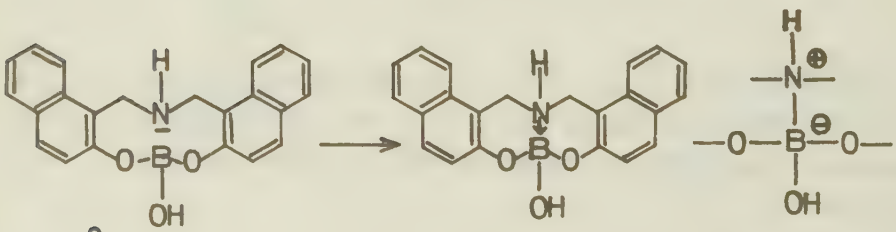
Das Reaktionsprodukt ließ sich zwar durch Säurebehandlung in die von Duff und Furness beschriebene Phenol-Mannichbase 1 überführen, doch konnte die Konstitution des primären Reaktionsprodukts nicht geklärt werden.

Dieser Ansatz wurde von mir nun genau nach der Vorschrift von Duff und Furness [2] nachgearbeitet. Das mehrfach umkristallisierte Produkt war dünnschichtchromatographisch einheitlich, zeigte jedoch von den Literaturangaben stark abweichende Eigenschaften in Übereinstimmung mit den Befunden von Möhrle und Gusowski.

Im Gegensatz zu der beschriebenen Substanz konnte im Reaktionsprodukt qualitativ eindeutig Bor nachgewiesen werden und die quantitative Analyse ergab einen Gehalt von 3,30 % Bor. Aus der Elementaranalyse ließ sich für diese Substanz die Summenformel $C_{22}H_{18}BNO_3$ oder ein Vielfaches davon errechnen.

Der Schmelzpunkt wurde von Duff und Furness mit 170 ° - 178 ° unter Zersetzung angegeben. Für die nachgearbeitete Substanz fand ich im "Mettler FP 1" den Schmelzpunkt 204 °. Führte man die Bestimmung dagegen im "Linström-Schmelzblock" aus, so beobachtete man bei 194 ° ein Aufblähen und einen allmählichen Übergang in eine farblose Flüssigkeit, aus der sich ab 205 ° wieder Kristalle abschieden, die schließlich zwischen 264 ° - 269 ° unter starker Zersetzung schmolzen.

Entsprechend der von Duff und Furness angegebenen Struktur 1 sollte die Substanz in alkalischer Lösung mit diazotierter Sulfanilsäure kuppeln. Aus der Tatsache, daß diese Reaktion hier negativ ausfiel, war zu schließen, daß keine freien phenolischen Hydroxylgruppen mehr vorlagen. Für die Struktur der Verbindung konnte daraus folgen, daß eventuell beide phenolischen Hydroxylgruppen mit Borsäure verestert waren.



2 3 3a

Das so entstandene 8-Hydroxy-17.18-dihydro-16 H-dinaphtho-[2.1-d:1.2-j] [1.3.7.2] dioxazaborenin (2) könnte sich durch Ausbildung einer koordinativen oder einer semipolaren N-B-Bindung - entsprechend den Strukturvorschlägen 3 bzw. 3a - stabilisieren.

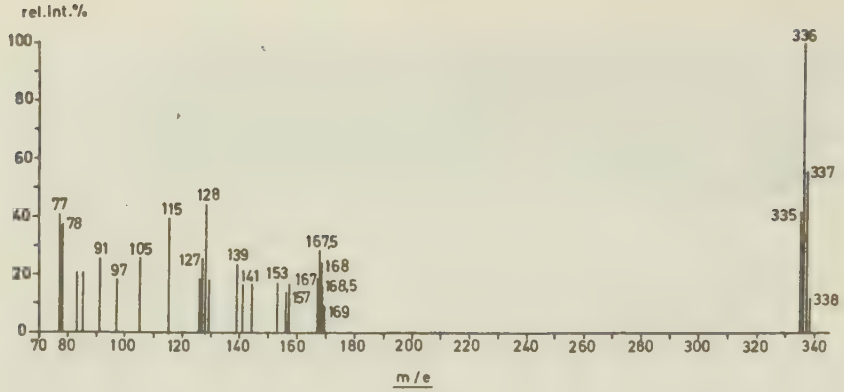
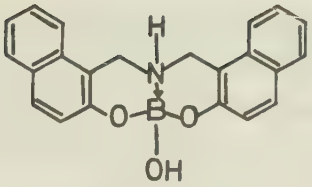


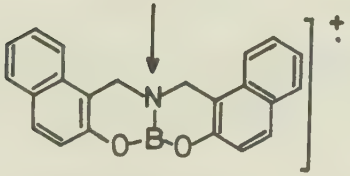
Abb. 1: Massenspektrum des Zwischenprodukts

Das Massenspektrum wies weder für die von Duff und Furness formulierte Verbindung 1 noch für die postulierte Struktur 3 die entsprechende Molmasse auf. Es zeigte aber mit m/e 337, dem base peak bei m/e 336 und m/e 335 drei intensive Fragmente an, die den Borgehalt bewiesen und gleichzeitig für die Struktur 3 sprachen. Das Fragment 337 konnte aus dem Molekülion unter Abspaltung von Wasser entstanden sein, wobei eventuell auch eine thermische Dehydratisierung zu diskutieren war. Auffällig waren die Peaks bei 168,5; 168 und 167,5. Dabei handelte es sich um die Doppelionisationssignale der stabilen, π-elektronenreichen Fragmente 337, 336 und 335.

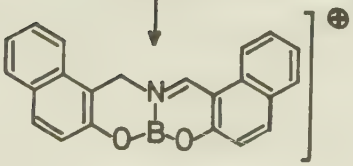
Im übrigen zeigte das Spektrum die zu erwartenden Aromatenbruchstücke 141, 139, 128, 127 und 115 an.



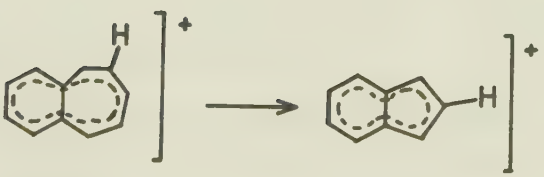
$M^+ = 355$
tritt nicht auf



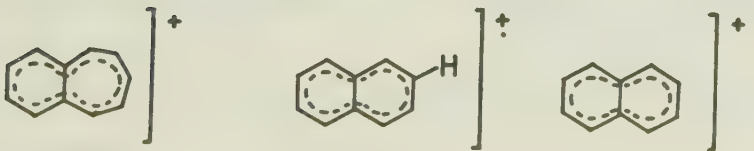
m/e 337



m/e 336 = b.p.



m/e 141 m/e 115



m/e 139 m/e 128 m/e 127

Im Infrarot-Spektrum sprach die starke Absorption bei 1245 cm^{-1} für das Vorhandensein einer koordinativen N-B-Bindung. Diese Bandenlage zeigte gute Übereinstimmung mit den Werten, die Weidmann und Zimmerman [8] in den IR-Spektren verschiedener Aminoalkoholester von organischen Hydroxyboranen gefunden haben.

Entsprechend der von Duff und Furness angegebenen Struktur 1 müßten im Kernresonanz-Spektrum insgesamt drei austauschbare Protonen, nämlich zwei phenolische und ein N-H-Proton, erscheinen. Da das NMR-Spektrum aber insgesamt nur zwei austauschbare Protonen mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung aufwies, schied 1 als Struktur aus, während 3 sehr wahrscheinlich wurde.

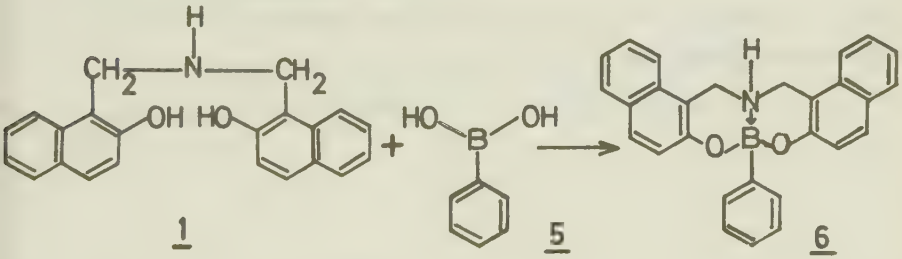
---

8) H. Weidmann u. H.K. Zimmerman, Liebigs Ann. Chem. 620, 6 (1959)

B) UMSETZUNG VON N.N-BIS- [2-HYDROXY-NAPHTHYL-(1)-METHYL] AMIN (1) MIT ORGANISCHEN HYDROXYBORANEN

1) Dihydroxyphenylboran

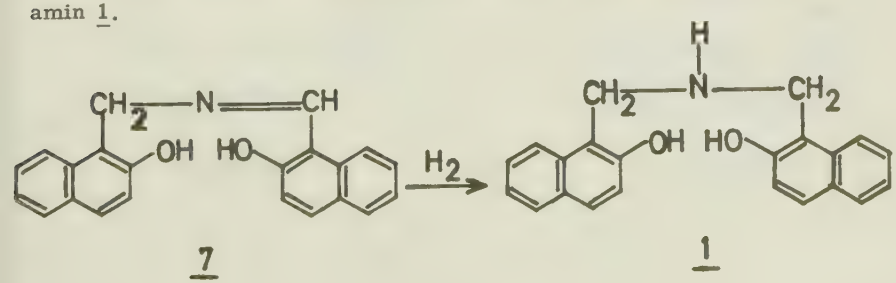
Um eine sichere Entscheidung zu treffen, mußte die Hydroxylgruppe am Bor durch einen anderen Substituenten ersetzt werden. Dies sollte unter Vermeidung der bisherigen Dehydratisierung das Auftreten des Molekularpeaks sichern.



1 5 6

Daher wurde die Darstellung von 6 angestrebt, wobei aber zur durchsichtigeren Gewinnung nicht analog der Vorschrift von Duff und Furness unter Zusatz von Dihydroxyphenylboran (5) verfahren, sondern sofort die Diphenolbase 1 vorgegeben werden sollte.

Nach einer Vorschrift von Möhrle und Gusowski [4] erhielt ich durch katalytische Hydrierung der Schiffschen Base 7 das gewünschte Phenolamin 1.



7 1

Diese Substanz ist sehr instabil und zersetzt sich unter Braunfärbung schon wenige Stunden nach der Isolierung. Deshalb haben wir diese Base unmittelbar nach ihrer Gewinnung mit 5 im Verhältnis 1:1 umgesetzt.

Es resultierte ein borhaltiges, dünnschichtchromatographisch einheitliches Produkt, das ähnliche Eigenschaften wie die Substanz 3 zeigte: Es ließ sich aus Aceton umkristallisieren, reagierte nicht mit diazotierter Sulfanilsäure und schmolz bei sehr hoher Temperatur unter Zersetzung.

Die Elementaranalyse stimmte mit den für die postulierte Struktur 6 berechneten Werten überein.

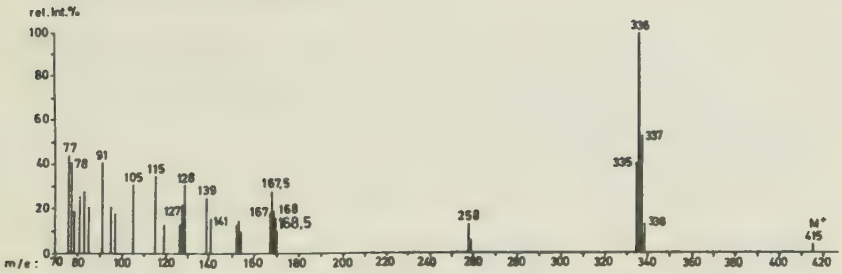
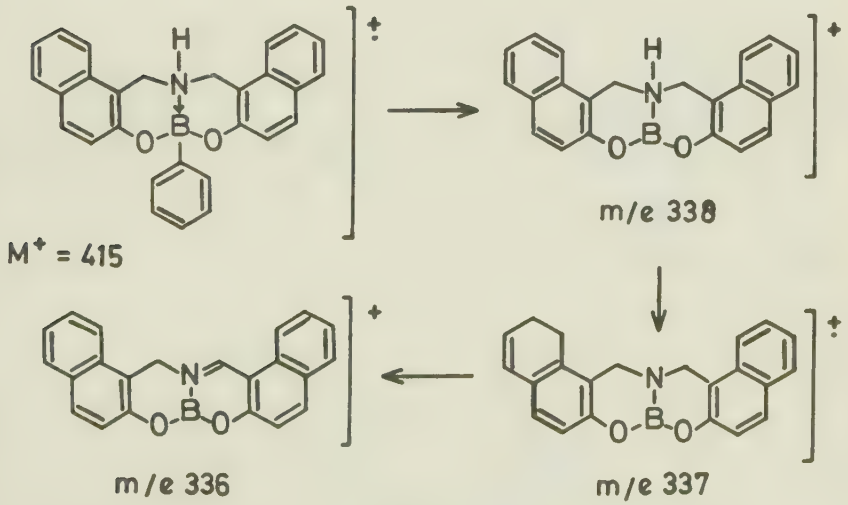


Abb. 2: Massenspektrum von 6

Das Massenspektrum lieferte entsprechend der Summenformel $C_{28}H_{22}BNO_2$ erwartungsgemäß einen deutlichen Molekularpeak bei m/e 415.



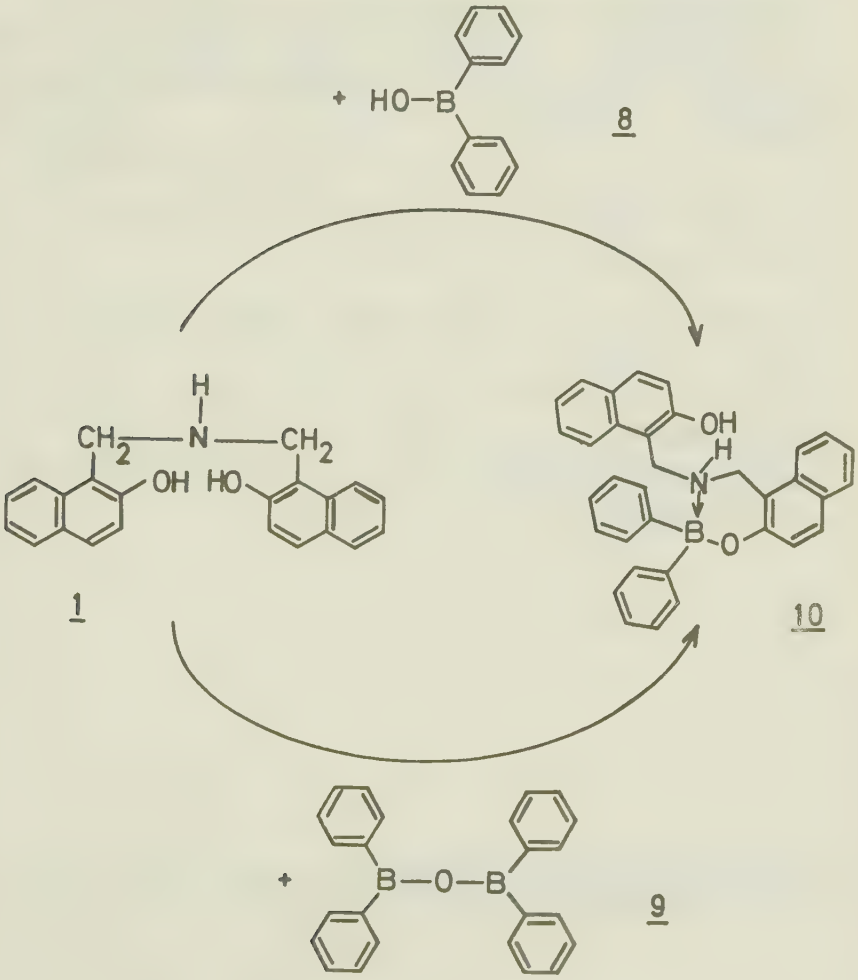
Der Zerfall erfolgte analog zu 3. Unter Abspaltung von $\cdot H$ und $\cdot C_6H_5$ entstanden die Fragmente 338 und 337. Letzteres führte unter erneuter Wasserstoffeliminierung zum Bruchstück 336, dem base peak des Spektrums. Deutlich erschien noch ein peak mit m/e 335, der als entsprechender Isotopenpeak zu betrachten war.

Auch in diesem Spektrum wurden die stabilen π-elektronenreichen Fragmente 338, 337, 336 und 335 von den entsprechenden Doppelionisationssignalen 169, 168,5, 168 und 167,5 begleitet. Im übrigen wies das Spektrum die Aromatenbruchstücke 141, 139, 128, 127 und 115 auf. Neben dem Tropyliumion m/e 91 und dem Phenylkation m/e 77, aus dem üblichen Abbau, wurde durch m/e 78 die Abspaltung von Benzol bestätigt.

Aufgrund dieser Ergebnisse war die Konstitution für 6 bewiesen und auch die Struktur 3 für das nach Duff und Furness [2] erhaltene Produkt konnte als gesichert gelten.

2) Hydroxydiphenylboran

Es wurde nunmehr versucht, anstelle von Dihydroxyphenylboran Hydroxydiphenylboran (8) als Reaktionspartner der Phenolbase 1 zu verwenden. Dabei konnte ebenfalls Veresterung und Ausbildung einer koordinativen N-B-Bindung zu einem heterocyclischen Borprodukt führen.



Bedingt durch zwei raumerfüllende Phenylreste am Bor lagen hier aber ganz andere sterische Verhältnisse vor als bei der Reaktion von 1 mit Borsäure beziehungsweise mit Dihydroxyphenylboran. Eine sterische Behinderung zwischen den beiden Phenylresten und dem ebenfalls sehr raumerfüllenden [2-Hydroxynaphthyl-(1)-methyl]-Rest war zu erwarten und konnte eine Wechselwirkung der Substituenten verursachen.

Das Experiment bestätigte diese Überlegungen, indem die Umsetzung in Abhängigkeit von der Temperatur zu unterschiedlichen Produkten führte. Aus der Phenolbase 1 entstand mit Hydroxydiphenylboran bei Raumtemperatur ausschließlich 10.

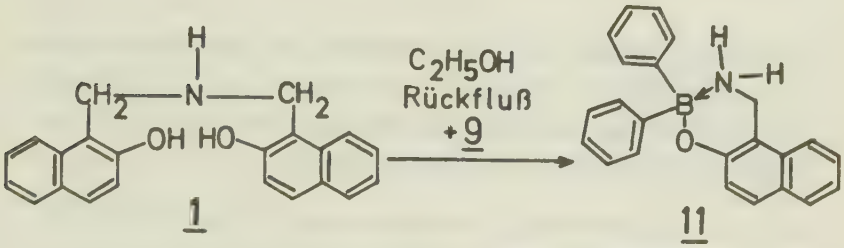
Dieselbe Verbindung erhielt ich, wenn, unter sonst gleichen Bedingungen, als Borkomponente Tetraphenyldiboroxid (9) [9], das Anhydrid von Hydroxydiphenylboran, eingesetzt wurde.

Tetraphenyldiboroxid war als feste Substanz wesentlich günstiger zu handhaben als Hydroxydiphenylboran, welches für jeden Ansatz durch Hydrolyse von Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester [10] mit 20proz. Perchlorsäure frisch gewonnen werden mußte. Die Verwendung von Tetraphenyldiboroxid hatte außerdem den Vorteil, daß auch Umsetzungen mit exakt stöchiometrischen Mengen zugänglich waren.

---

9) R. Neu, Chem. Ber. 87, 805 (1954)
10) R.L. Letsinger u. I. Skoog, J. Amer. Chem. Soc. 77, 2491 (1955)

Erfolgte die Reaktion der Base 1 mit Tetraphenyldiboroxid dagegen in siedendem Äthanol, so konnte als festes Reaktionsprodukt allein 11 isoliert werden.



1 11

3) Thermische Zersetzung

Als daraufhin die bei Raumtemperatur gewonnene Substanz 10 in absolutem Äthanol unter Rückfluß erhitzt wurde, ließ sich dünnschichtchromatographisch Zersetzung zu 11 nachweisen.

Dieses Verhalten von 10 überraschte nicht. Bei Betrachtung des Modells war nämlich gut zu erkennen, daß praktisch nur eine bestimmte räumliche Anordnung der Substituenten möglich ist, ohne daß es zur völligen Destabilisierung des Moleküls kommt.

Der stark raumerfüllende [2-Hydroxy-naphthyl-(1)-methyl] -Rest nimmt nur dann eine günstige Position zu den beiden Phenylresten ein, wenn er möglichst weit von diesen weggedreht wird. Dabei stellt sich dieser Substituent fast senkrecht über den Stickstoff, wodurch die Entfernung der phenolischen Hydroxylgruppe vom Stickstoff deutlich abnimmt.

Die Zersetzung von 10 wurde in stündlichen Abständen dünnschichtchromatographisch kontrolliert.

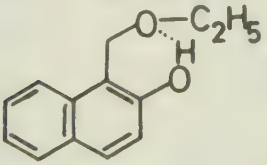
Da nach 5 Stunden keine Veränderung mehr festzustellen war, wurde die Reaktion abgebrochen. Das Chromatogramm zeigte zwei Hauptprodukte mit Rf 0,62 und Rf 0,82 an.

4) Charakterisierung und Isolierung der Spaltprodukte

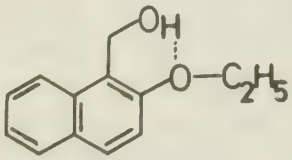
Das Zersetzungsprodukt mit Rf 0,62 ließ sich mit Petroläther quantitativ ausfällen. Die Substanz war borhaltig und wurde nach mehrfachem Umkristallisieren durch Schmelzpunkt, Elementaranalyse IR-, NMR- und Massenspektrum als 11 identifiziert.

Die Petrolätherfraktion, die nach dem Ausfällen von 11 verblieb, zersetzte sich sehr rasch weiter. In der nunmehr zitronengelben Lösung war aber weiterhin die Substanz mit Rf 0,82 als Hauptprodukt zu erkennen. Diese farblose Substanz konnte in sehr geringer Menge über eine Säule abgetrennt werden.

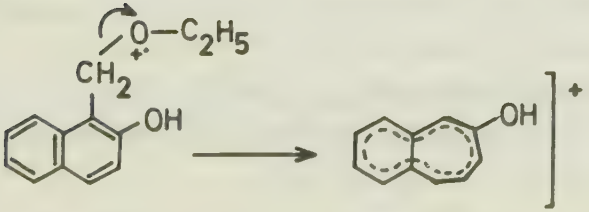
Das Massenspektrum lieferte M^+ = 202, was der Summenformel $C_{13}H_{14}O_2$ entsprach. Für dieses Produkt kamen demnach die Strukturen 12 oder 13 in Frage.



12

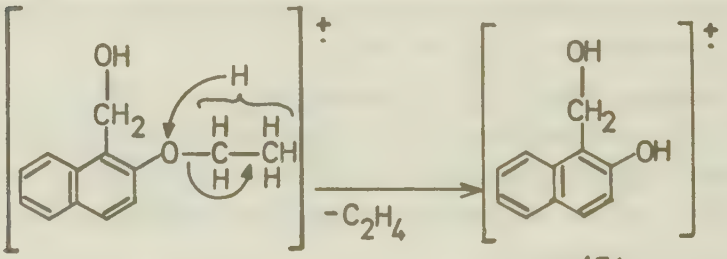


13

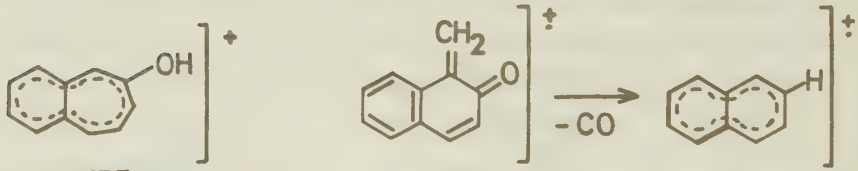


m/e 202 m/e 157

Zur Bestätigung der Struktur 12 mußte das Spektrum in Analogie zu den Benzyläthern [11] als primären Zerfallsprozeß Heterolyse der C-O-Bindung durch das Bruchstück 157 anzeigen.



M+ m/e 174



m/e 157 m/e 156 m/e 128

Dagegen sollte man, wenn die Substanz der Struktur 13 entsprach, als Hauptfragmentierung die Eliminierung der Alkylgruppe als Olefin erwarten, wobei unter Wasserstoffwanderung ein Phenolion gebildet würde [11].

Aus den intensiven Bruchstücken 157, 156 und 128, welches den base peak lieferte, ging jedoch hervor, daß die Fragmentierung durch "Benzylspaltung" [11] eingeleitet wurde.

Weiterhin zeigte das IR-Spektrum die stärkste Bande bei 1110 cm^{-1}. Da Absorption in diesem Bereich für aliphatische Äther charakteristisch ist, wurde die Struktur 12 bestätigt.

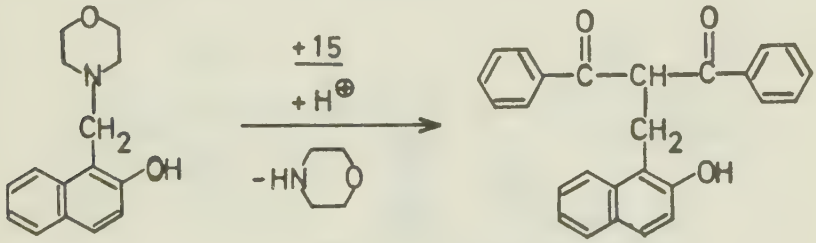
---

11) J. Seibl, "Massenspektrometrie", Akadem. Verlagsgesellschaft Frankfurt/M., 1970, 130

Bei der thermischen Zersetzung von 10 waren demnach als ursprüngliche Spaltprodukte 11 und Naphthochinon-(2)-methid-(1) anzunehmen. Da das Methid in monomerer Form aber nicht beständig ist, [12] sollte entweder Polymerisation oder eine weitere Reaktion mit geeigneten nucleophilen Partnern stattfinden. Das Auftreten des Äthyläthers 12 mußte deshalb als Folgereaktion des Methids mit Äthanol verstanden werden.

Zur Bestätigung der Annahme, daß Naphthochinon-(2)-methid-(1) (14) als primäres Spaltprodukt bei der thermischen Zersetzung von 10 auftrat, mußte es mit einem geeigneten Reagens in einer nucleophilen Additionsreaktion abzufangen sein.

Unter Zusatz von Dibenzoylmethan z.B. sollte das Methid unmittelbar nach Entstehung in das Additionsprodukt 17, das 1-(2,2-Dibenzoyläthyl)naphthol-(2), überführt werden.

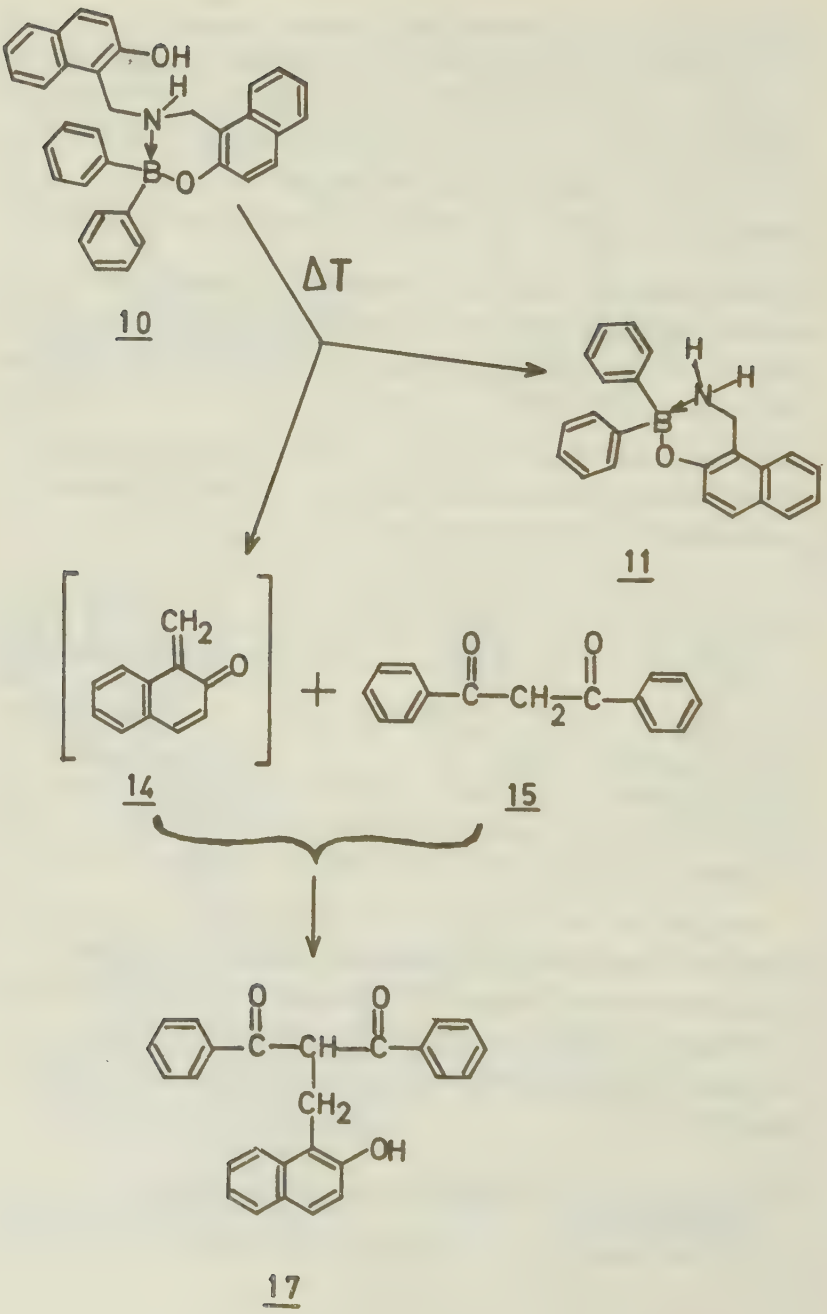


16 17

Nach einer Vorschrift von Lieberman und Wagner [13] hatten wir 1-(2,2-Dibenzoyläthyl)naphthol-(2) (17) durch eine sauer katalysierte Eliminierungs-Additions-Reaktion aus 1-(Morpholinomethyl)-naphthol-(2) (16) und Dibenzoylmethan (15) als Vergleichssubstanz hergestellt.

---

12) R. Pummerer u. E. Cherbuliez, Ber. Deut. Chem. Ges. 52, 1392 (1919)
13) S.V. Lieberman u. E.C. Wagner, J. Org. Chem. 14, 1001 (1949)


OH
H
N
B
O
ΔT
10
11
CH2
O
14
15
17

Als die Zersetzung von 10 in Äthanol unter üblichen Bedingungen aber unter Zusatz von Dibenzoylmethan, in äquivalenter Menge, wiederholt wurde, konnte tatsächlich außer 11 eine weitere, feste Substanz isoliert werden. Diese wies aber im Gegensatz zu der Vergleichssubstanz [13] eine deutliche Gelbfärbung auf. Außerdem wurde in dieser rohen Substanz qualitativ Bor nachgewiesen. Dünnschichtchromatographisch konnte schließlich gezeigt werden, daß das erwartete Additionsprodukt 17 zwar vorlag, aber zum größten Teil von einem intensiv gelbgefärbten Nebenprodukt überlagert wurde.

Durch fraktioniertes Umkristallisieren gelang es jedoch, die gewünschte Verbindung 17 von dem borhaltigen Nebenprodukt abzutrennen.

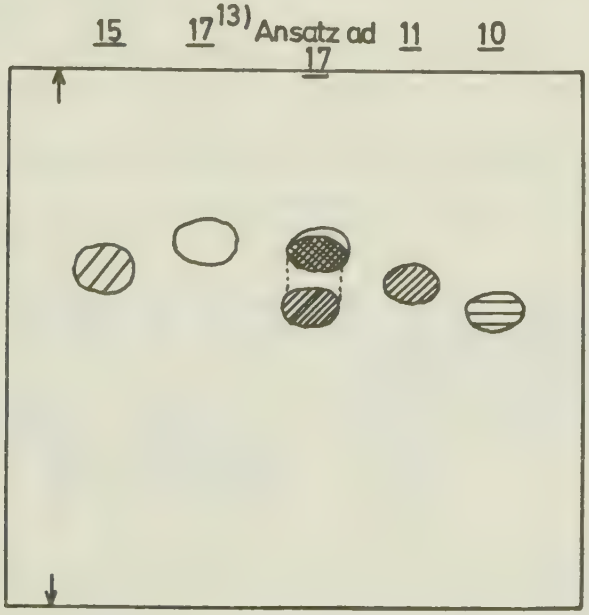


Abb. 3: DC der Zersetzung von 10 unter Zusatz von Dibenzoylmethan

Das reine Additionsprodukt 17 zeigte im Massenspektrum das erwartete Molekülion bei m/e 380. IR-Spektrum und NMR-Spektrum waren deckungsgleich mit denen der Vergleichssubstanz [13].

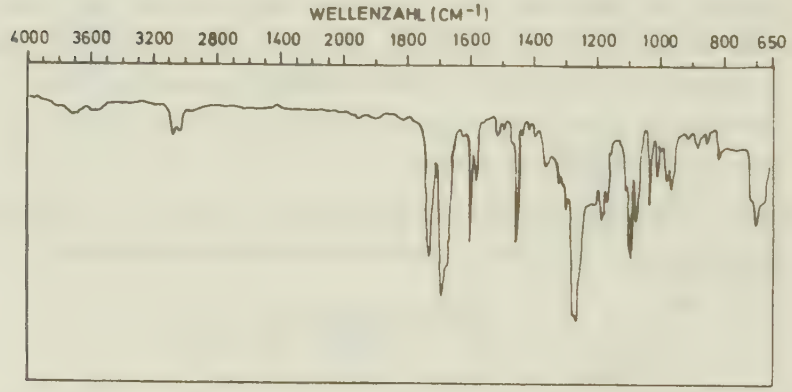


Abb. 4: IR-Spektrum von 17 nach Lieberman und Wagner in Chloroform

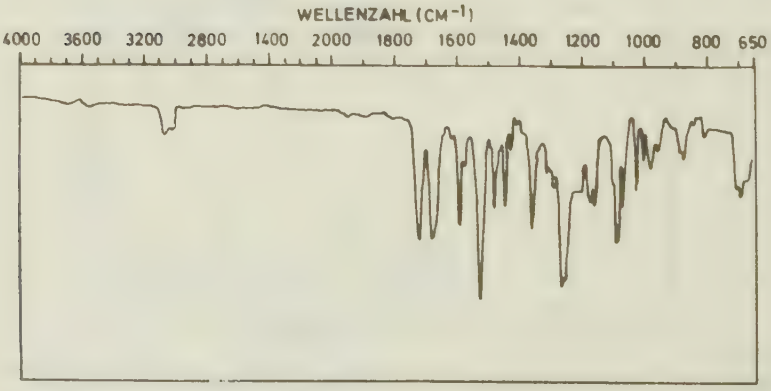


Abb. 5: IR-Spektrum des rohen Additionsprodukts 17 in Chloroform

Das borhaltige Nebenprodukt, welches 17 im Chromatogramm stets überdeckte, konnte nicht isoliert werden, da es in sämtlichen Lösungsmitteln besser löslich war.

Lediglich durch Vergleich der IR-Spektren des rohen Additionsprodukts und der nach Lieberman und Wagner hergestellten Vergleichssubstanz konnten scharfe Banden bei 1490 cm^{-1} und bei 1535 cm^{-1} dem Nebenprodukt zugeordnet werden.

Anscheinend war bei der Zersetzung von 10 auch eine geringe Menge Hydroxydiphenylboran entstanden, welches ebenfalls mit Dibenzoylmethan reagiert hatte. Aufgrund dieser Vermutung setzten wir Dibenzoylmethan bei Raumtemperatur mit Tetraphenyldiboroxid im Verhältnis 2:1 in wenig Äthanol um. Dabei wurde in quantitativer Ausbeute eine kristalline, intensiv gelbe Substanz erhalten, deren Rf-Wert mit dem der borhaltigen Verunreinigung im rohen Additionsprodukt 17 übereinstimmte.

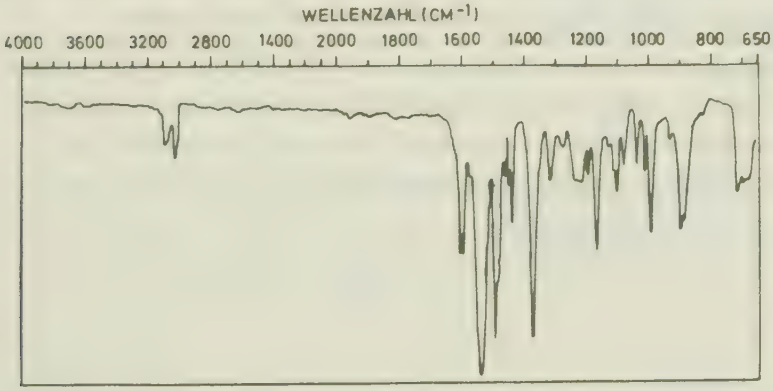
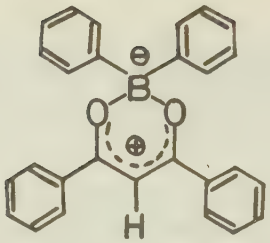


Abb. 6: IR-Spektrum des borhaltigen Nebenprodukts in Chloroform



18

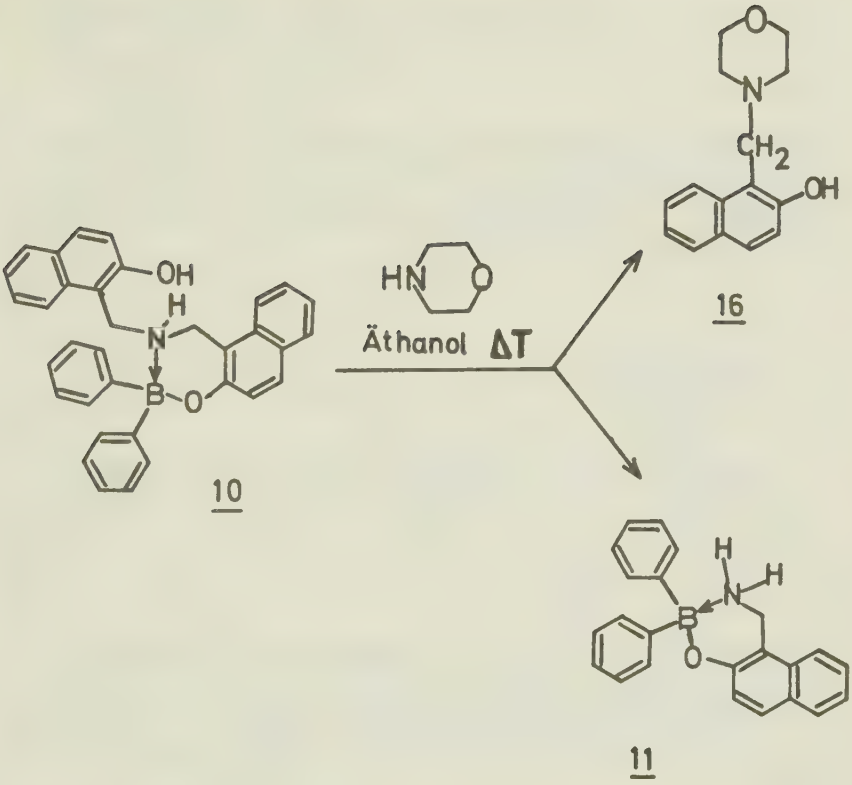
Elementaranalyse, Massenspektrum und NMR-Spektrum entsprachen der Struktur 18 und im IR-Spektrum dieser Substanz fanden sich deutlich die Banden bei 1490 cm^{-1} und bei 1535 cm^{-1} wieder, die im Spektrum des rohen Additionsprodukts 17 als Verunreinigung erkannt worden waren.

Da die Gewinnung des reinen Additionsprodukts 17 nur unter Schwierigkeiten gelang, wurde versucht, die bei der thermischen Zersetzung von 10 auftretende ungesättigte Verbindung 14 durch ein günstigeres Nucleophil abzufangen, welches nicht mit Borverbindungen reagierte.

Ausgehend davon, daß nach Hellmann und Opitz [14] durch Zusatz von sekundärem Amin zum Reaktionsansatz die Bedingungen für eine Michael-Addition gegeben sein sollten, führten wir die Spaltung von 10 unter Zusatz der äquivalenten Menge Morpholin, sonst aber unter üblichen Bedingungen, durch.

---

14) H. Hellmann u. G. Opitz, " α-Aminoalkylierung", Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1960, 252

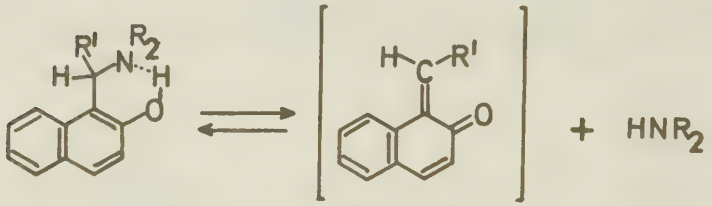


Die Umsetzung verlief nach unseren Erwartungen und es traten keine Nebenprodukte auf. Als Eliminierungs- und Additionsprodukte wurden nur die Substanzen 11 und 1-(Morpholinomethyl)naphthol-(2) (16) erhalten. Letzteres stimmte in allen Eigenschaften mit der Vergleichssubstanz [13] überein.

Durch die Additionsprodukte 16 und 17 war bewiesen, daß Naphthochinon-(2)-methid-(1) (14) neben 11 als ursprüngliches Spaltprodukt bei der thermischen Zersetzung von 10 auftrat.

Jedoch mußte man nach Literaturangaben [15)16)17)18)] zwei Möglichkeiten zur Bildung ungesättigter Verbindungen aus Mannichbasen diskutieren.

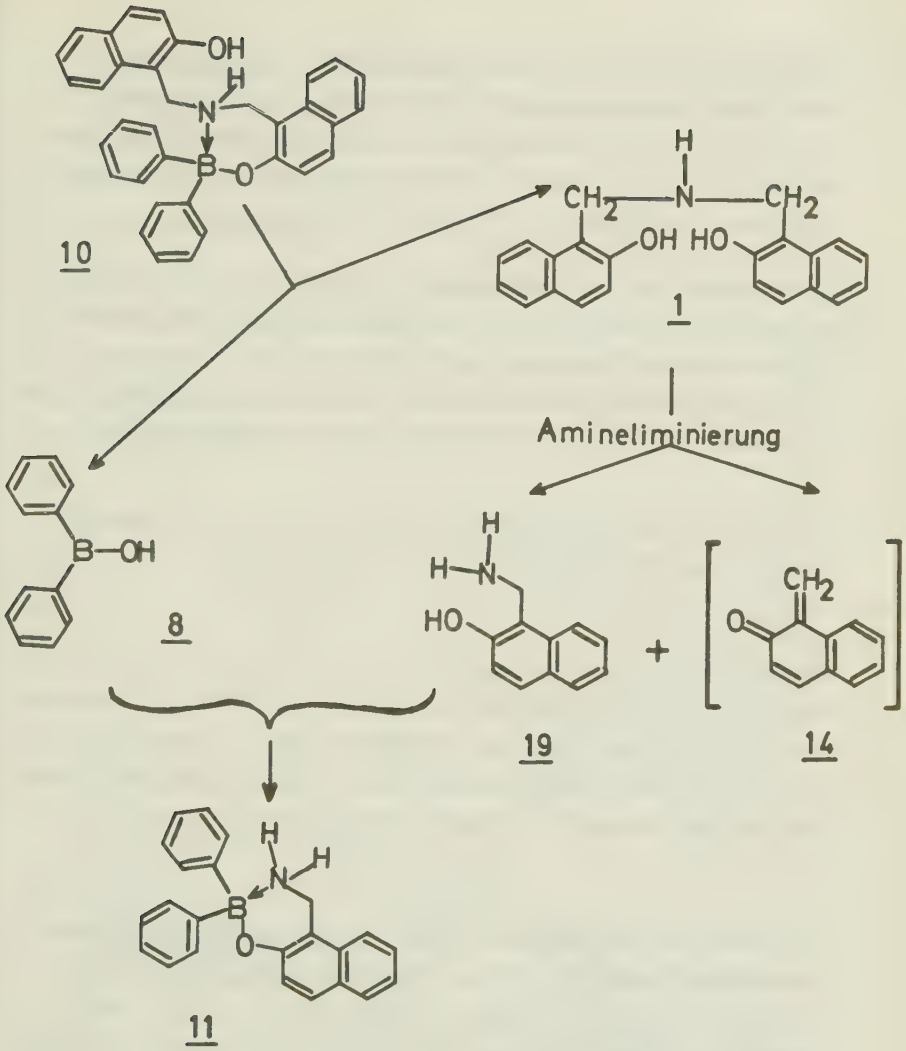
Einerseits treten Methylenketone als Spaltprodukte auf, wenn Mannichbasen eine Amin-Eliminierung erleiden. Diese Reaktion ist von Snyder und Brewster [15)] auch an verschiedenen Naphthol-(2)-Mannichbasen untersucht und wie folgt formuliert worden:



Offensichtlich ist es für den glatten Verlauf einer solchen Amin-Eliminierung bei Phenolbasen notwendig, daß der Stickstoff über ein freies Elektronenpaar verfügt, so daß eine Wasserstoffbrücke ausgebildet werden kann.

---

15) H.R. Snyder u. J.H. Brewster, J. Amer. Chem. Soc. 70, 4230 (1948)
16) H. Hellmann u. G. Opitz, " α-Aminoalkylierung", Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1960, 246
17) C. Mannich u. G. Heilner, Ber. Deut. Chem. Ges. 55, 359 (1922)
18) W.D. Emmons, W.N. Cannon, J.W. Dawson u. R.M. Ross, J. Amer. Chem. Soc. 75, 1993 (1953)



Die Spaltung von 10 war also nur unter der Voraussetzung als Amin-Eliminierung zu deuten, daß im Laufe der Reaktion Alkoholyse erfolgte, wodurch die Substanz 10 in ihre Bestandteile, nämlich das Phenolamin 1 und Hydroxydiphenylboran (8) zerfiel. Die Reaktionsbedingun-

gen und die Struktur der Base 1 erlaubten dann den glatten Ablauf einer Amin-Eliminierung nach Snyder und Brewster. Sehr wahrscheinlich hätte sich die eliminierte Base 19, in der Literatur [19] als unbeständige Substanz beschrieben, mit dem vorliegenden Hydroxydiphenylboran sofort zu dem stabilen Derivat 11 umgesetzt.

Die Tatsache, daß bei der Spaltung von 10 unter Zusatz der äquivalenten Menge Dibenzoylmethan auch das intensiv gelb gefärbte Produkt 18 entstanden war, konnte so interpretiert werden, daß die Substanz 10 nicht direkt in das borhaltige Derivat 11 und das Methylenketon 14 zerfiel. Damit würde aber der oben skizzierte Reaktionsverlauf gestützt.

Andererseits sind Olefine auch durch Pyrolyse sowohl von quartären Salzen [16] als auch von Hydrochloriden [17] der Mannichbasen zugänglich.

Wie Emmons et al. an den Mannichbasen niederer Nitroalkane zeigen konnten, verläuft die Pyrolyse besonders gut, wenn anstelle der Hydrochloride die Borfluorid-Addukte eingesetzt werden [18]. Da die Substanz 10 ähnliche Bindungsverhältnisse aufwies, konnte in Analogie dazu auch Pyrolyse zur Bildung des Methylenketons 14 geführt haben.

Die Umsetzung der Phenolbase 1 mit Tetraphenyldiboroxid (9) hatte bei erhöhter Temperatur auch die Verbindung 11 geliefert. Ebenso wie bei der thermischen Zersetzung von 10 konnte hierbei nicht mit Sicherheit entschieden werden, ob der Mechanismus in einer Amin-Eliminierung bestand oder ob das borhaltige Derivat 11 durch Pyrolyse entstanden war.

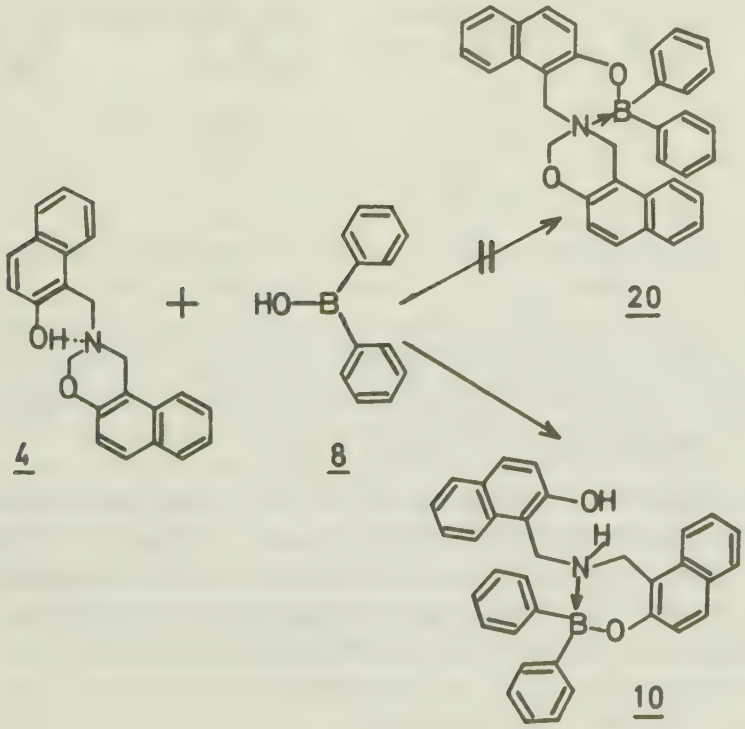
---

19) A. Einhorn u. E. Spröngerts, Liebigs Ann. Chem. 361, 162 (1908)

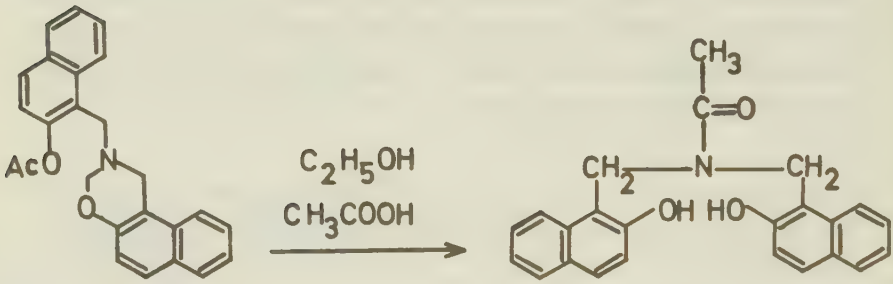
C) REAKTIONEN VON 1- [3.4-DIHYDRO-2H-NAPHTH [1.2-e] [1.3] OXAZINYL-(2)-METHYL] -NAPHTHOL-(2) (4) MIT HYDROXYDIPHENYLBORAN UND TETRAPHENYLDIBOROXID

1) bei Raumtemperatur

Die Konstitution des Reaktionsproduktes, das nach der Vorschrift von Galimberti und Erba [1] aus 2-Naphthol und Hexamethylentetramin erhältlich ist, wurde kürzlich von Möhrle und Gusowski [4] berichtigt. Sie hatten gezeigt, daß es sich bei dieser Verbindung um ein Dihydrooxazin-Derivat der Struktur 4 handelt.



Obwohl auch 4 noch die charakteristische Phenolaminstruktur aufweist, konnte ich diese Verbindung weder mit Hydroxydiphenylboran noch mit Tetraphenyldiboroxid in das Bor-Derivat 20 überführen. Die Umsetzung bei Raumtemperatur in Äthanol lieferte in beiden Fällen ein Produkt, welches in allen physikalischen und chemischen Eigenschaften mit der Substanz 10 übereinstimmte.

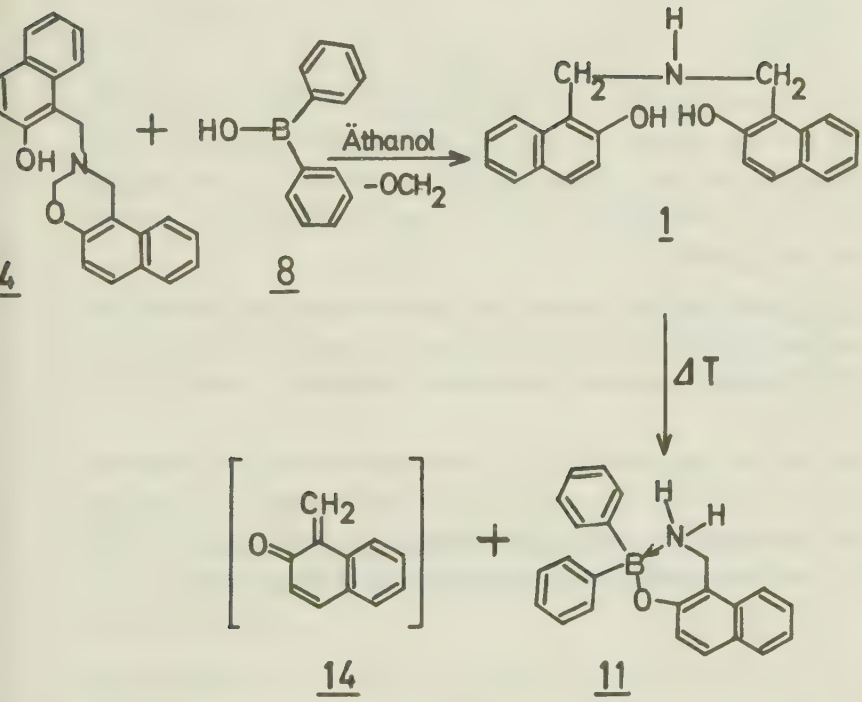


21 22

Im Rahmen der Untersuchungen, die zur Berichtigung der Struktur des nach [1] dargestellten Produktes führten, hatten Möhrle und Gusowski [4] festgestellt, daß bei dem O-Acetyl-Derivat 21 in Äthanol unter Zusatz von Eisessig eine Spaltung des N,O-Acetals und gleichzeitig eine Umlagerung in das N-Acetyl-Derivat 22 erfolgen. Diese Reaktionsbedingungen ließen sich mit denen bei unseren Versuchen vergleichen.

Rückschließend vom Umsetzungsprodukt 10 war daher festzustellen, daß die Acidität von Hydroxydiphenylboran (8) in äthanolischer Lösung ausreichte, um bereits bei Raumtemperatur den Dihydrooxazin-Ring in der Substanz 4 zu spalten. Als Folge davon entstand wiederum das Phenolamin 1. Daß aber diese Substanz bei Raumtemperatur mit Hydroxydiphenylboran oder Tetraphenyldiboroxid zu 10 reagiert, hatte schon die direkte Umsetzung gezeigt.

2) bei erhöhter Temperatur



4 8 1 14 11

Die Umsetzung von 4 mit Hydroxydiphenylboran beziehungsweise mit Tetraphenyldiboroxid und auch mit Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester führte in siedendem Äthanol in allen Fällen zum Produkt 11. Aufbauend auf vorherige Ergebnisse konnte dieser Reaktionsverlauf so erklärt werden, daß zunächst Spaltung des N,O-Acetals unter Eliminierung von Formaldehyd zur Phenolbase 1 führte. Begünstigt durch erhöhte Reaktionstemperatur resultierte entweder durch Amin-Eliminierung oder durch Pyrolyse das stabile Produkt 11.

D) HYDROXYDIPHENYLBORAN-2-AMINOÄTHYLESTER ALS AMINKOMPONENTE IN MANNICHREAKTIONEN

1) 2-Naphthol

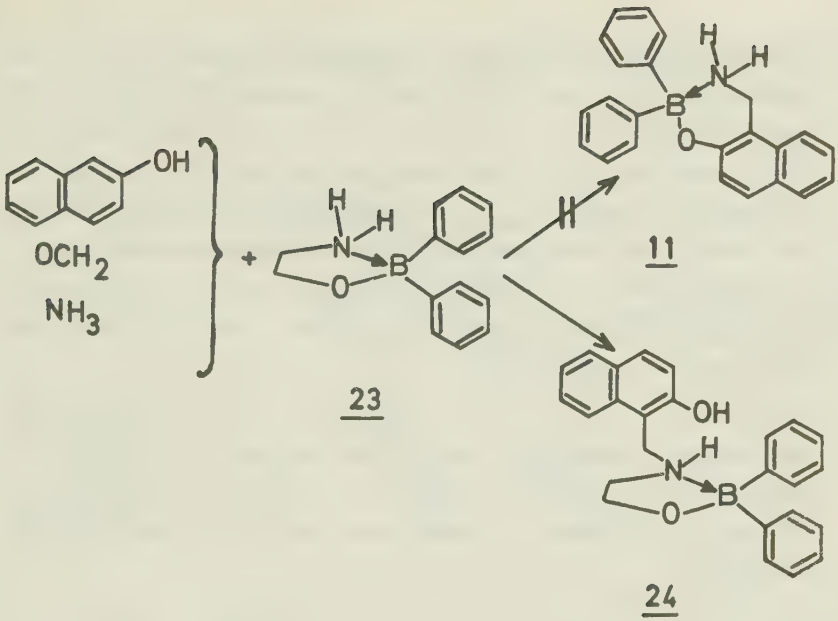
1-(Aminomethyl)naphthol-(2) (19) wurde von Einhorn und Spröngerts [19] und auch schon früher von Betti [20] als leicht zersetzliche Verbindung charakterisiert. Nach unseren Untersuchungen erfolgt durch Umsetzung mit Hydroxydiphenylboran zum "Boroxazin"-Derivat 11 eine wesentliche Stabilisierung.

Es lag daher nahe, die Synthese von empfindlichen Mannichbasen unter gleichzeitigem Zusatz von entsprechenden Hydroxyboranen zu versuchen, um zu besseren Ausbeuten und reineren Produkten zu gelangen.

Mit dem Ziel, die Substanz 11 in einer Mannichreaktion herzustellen, setzten wir 2-Naphthol und Formaldehyd mit Ammoniak im Verhältnis 1:1:1 in Äthanol um, wobei als Borkomponente die äquivalente Menge Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester hinzugefügt wurde.

---

20) M. Betti, Gazz. Chim. Ital. 36, I, 338 (1906)



Das Reaktionsprodukt war zwar borhaltig, sein Schmelzpunkt und der Rf-Wert stimmten aber überraschenderweise nicht mit den Daten der Substanz 11 überein.

Der Elementaranalyse nach konnte dem Produkt die Summenformel $C_{25}H_{24}BNO_2$ oder ein Vielfaches davon zukommen.

Im NMR-Spektrum fand man insgesamt zwei austauschbare Protonen, die getrennte Signale zeigten; das eine bei δ = 5,30 - 5,90 ppm, im normalen Bereich phenolischer Protonen, das andere bei δ = 2,80 - 3,25 ppm, was gut einem N-H-Proton entsprechen konnte.

Außerdem waren in dem Spektrum drei Methylengruppen mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung zu erkennen. Die Signale zweier Methylengruppen, bei δ = 4,30 - 4,60 ppm und bei δ = 2,75 - 3,20 ppm, wurden bei Deuterierung vereinfacht, das erste zu einem scharfen Singulett, das andere zu einem annähernden Triplett. Daher mußten diese beiden Methylengruppen einem Stickstoffatom benachbart sein, das außerdem ein austauschbares Proton trug. Die dritte Methylengruppe ergab ein Triplett bei δ = 3,50 - 4,00 ppm, das durch Deuterieren nicht verändert wurde.

Nach dem NMR-Spektrum war es also sehr wahrscheinlich, daß Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester in die Reaktion eingegangen war. Alle Daten des Umsetzungsprodukts ließen sich gut mit der Struktur 24 vereinbaren.

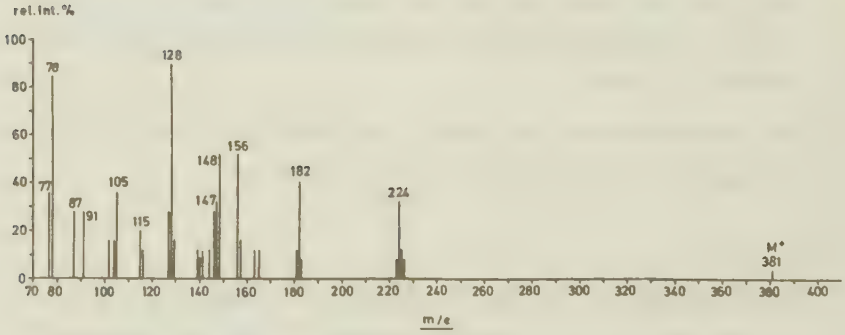
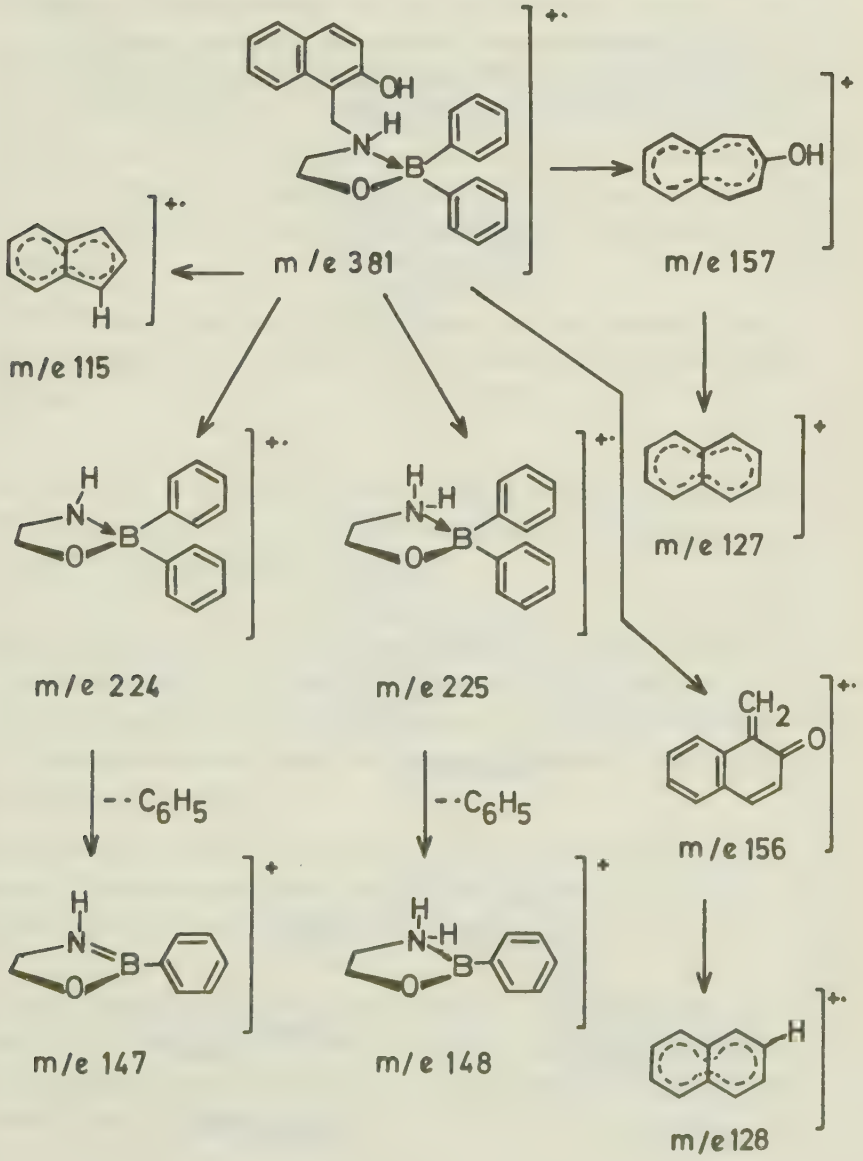
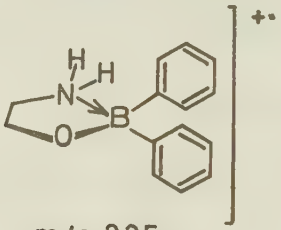


Abb. 7: Massenspektrum von 24

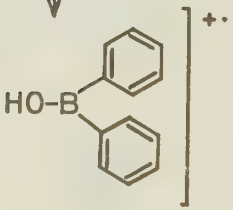
Schema der massenspektroskopischen Fragmentierung von 24:



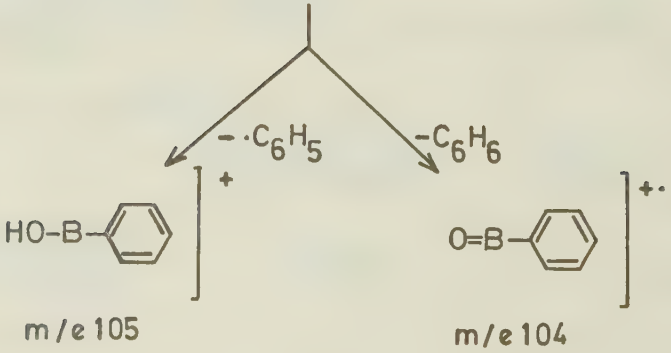
Das Massenspektrum zeigte den entsprechenden Molekularpeak nur undeutlich an. Aber die Bruchstücke 157, 127, 156 und 128 charakterisierten die Substanz als α-Aminoalkylierungsprodukt von 2-Naphthol und das Fragment 224 bestätigte, daß Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester im Reaktionsprodukt enthalten war. Weiterhin mußte durch Wasserstoffübertragung auf das Bruchstück 224 m/e 225 entstanden sein, welches folgendermaßen weiterzerfiel:



m/e 225



m/e 182



m/e 105 m/e 104

Zum Ablauf der Umsetzung stellten sich verschiedene Fragen. Erfolgte während der Reaktion Alkoholyse, so daß 2-Aminoäthanol(1) im Ansatz vorlag?

Wenn dies der Fall war, hatten dann Ammoniak und 2-Aminoäthanol(1) als Aminkomponenten in der Mannichreaktion miteinander konkurriert?

Oder war zunächst mit Ammoniak als sofort verfügbarer Aminkomponente das instabile 1-(Aminomethyl)naphthol-(2) (19) entstanden und hatte eine ausreichende Menge von 2-Aminoäthanol(1) einen Aminaustausch verursacht?

Fand überhaupt Alkoholyse statt oder reagierte Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester (23) unzersetzt als Aminkomponente in einer Mannichreaktion?

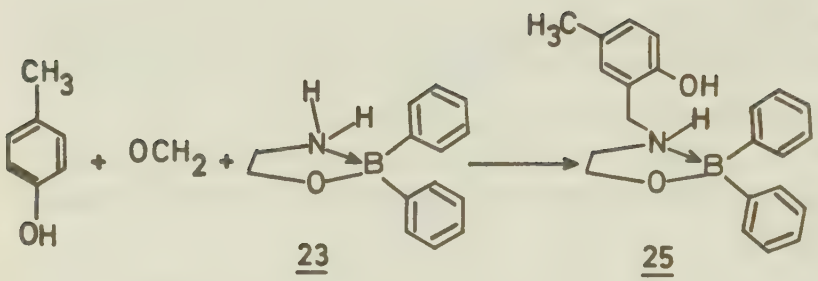
Als der Ansatz unter gleichen Bedingungen aber ohne Ammoniak wiederholt wurde, entstand als Reaktionsprodukt wiederum die Substanz 24, allerdings in deutlich höherer Ausbeute.

Nach Beobachtungen von Letsinger und Skoog [10] ist Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester gegenüber Äthanol und Wasser zwar sehr beständig, unter dem katalytischen Einfluß von 2-Naphthol und bei erhöhter Reaktionstemperatur konnte eine Spaltung des Esters jedoch nicht ausgeschlossen werden.

Da aber andererseits im rohen Ansatz freies 2-Aminoäthanol(1) dünnschichtchromatographisch nicht nachgewiesen werden konnte, blieb die Frage nach dem Ablauf der Reaktion weiterhin offen.

Um festzustellen, ob Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester allgemein als Aminkomponente in Mannichreaktionen eingesetzt werden kann, mußte die Reaktion mit verschiedenen H-aciden Komponenten unterschiedlicher Acidität ausgeführt werden.

2) 4-Methylphenol



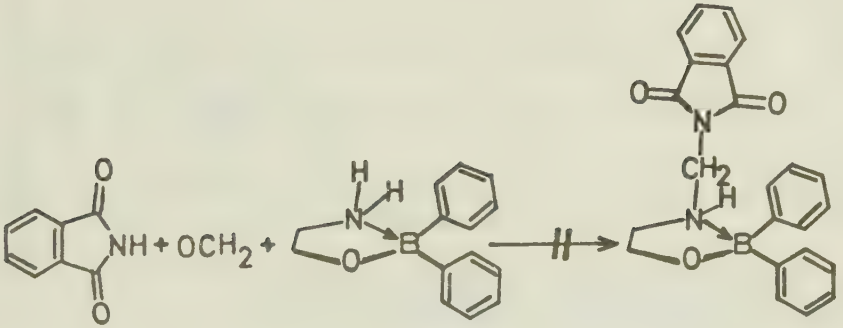
23 25

Die Umsetzung von 4-Methylphenol mit Formaldehyd und 23 führte ebenfalls zu einem Produkt, das den Ester 23 als Aminkomponente enthielt: 25

Dabei konnte aber festgestellt werden, daß die Umsetzung stark temperaturabhängig war. In siedendem Äthanol trat nach wenigen Stunden Reaktion ein, während bei Raumtemperatur erst nach mehreren Wochen dasselbe Produkt in beträchtlich geringerer Ausbeute erhalten wurde.

Bei Verwendung von Benzol als Lösungsmittel wurde bei Raumtemperatur gleichfalls nur eine geringe Ausbeute erzielt.

3) Phthalimid



23 26

Beim Einsatz von Phthalimid als H-acider Komponente wurde mit Formaldehyd und dem Ester 23 das analoge Kondensationsprodukt 26 jedoch nicht erhalten.

Zwar ließ sich ein gut kristallisierendes Produkt isolieren, welches aber kein Bor enthielt. Dagegen war in der Mutterlauge eine borhaltige Substanz nachweisbar, die sich dünnschichtchromatographisch vom eingesetzten Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester unterschied.

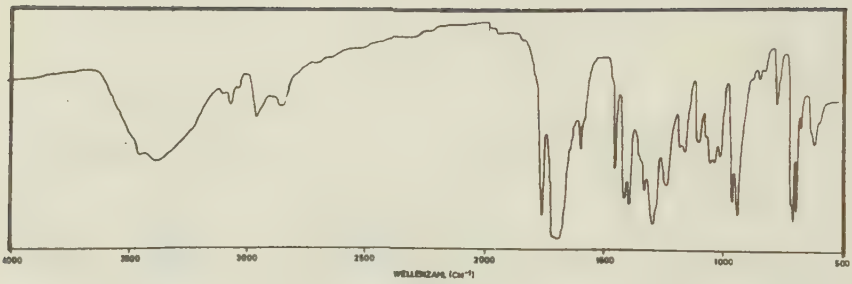


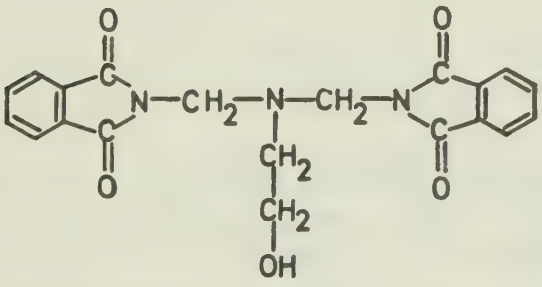
Abb. 8: IR-Spektrum der borfreien Substanz in KBr

Abb. 9: IR-Spektrum von Phthalimid in KBr

Das IR-Spektrum der borfreien Substanz zeigte die stärkste Absorption im Carbonylbereich. Es traten eine breite, sehr intensive Bande bei 1690 cm^{-1} mit Schulter bei 1685 cm^{-1} und 1715 cm^{-1} sowie eine etwas schwächere aber sehr scharfe Bande bei 1760 cm^{-1} auf.

Im Spektrum von Phthalimid erschienen im Carbonylbereich bei etwas höherer Wellenzahl zwei sehr ähnliche Banden, die eine breit und von maximaler Intensität bei 1715 cm^{-1} mit Schulter bei 1745 cm^{-1}, die andere scharf und von geringerer Intensität bei 1765 cm^{-1}.

Das Auftreten der beiden Banden im Carbonylbereich und die Tatsache, daß im Spektrum der borfreien Substanz keine Amid-N-H-Valenzschwingung mehr vorhanden war, ließen vermuten, daß es sich bei diesem Reaktionsprodukt um ein N-substituiertes Phthalimid-Derivat handelte.



27

Aus der Elementaranalyse konnte die Summenformel $C_{20}H_{17}N_3O_5$ oder ein Vielfaches davon berechnet werden. Für die einfache Formel kam daher die Struktur 27 in Frage.

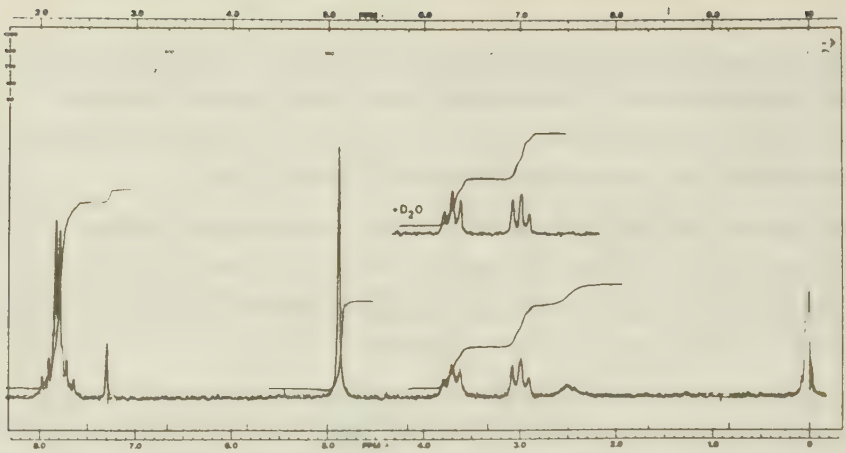


Abb. 10: NMR-Spektrum von 27 in $CDCl_3$

Aus dem NMR-Spektrum des borfreien Produktes war ein Protonenverhältnis von 8:4:2:2:1 ersichtlich.

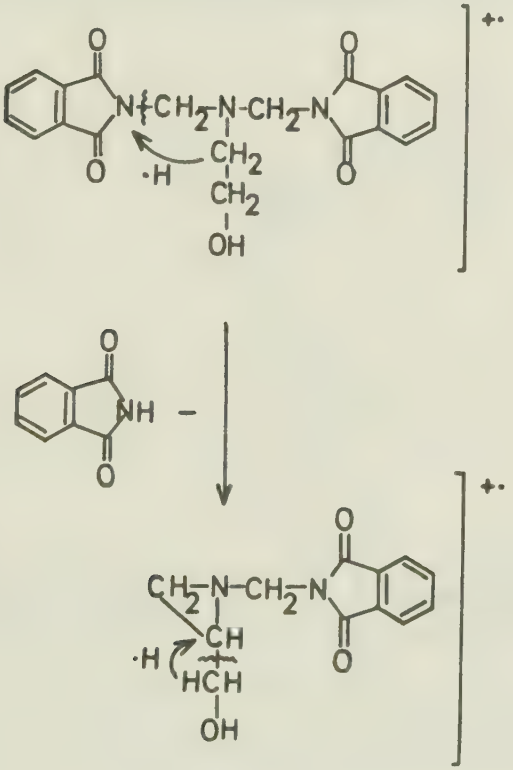
Das Signal mit der Intensität 1 erschien als breites Singulett bei δ = 2,25 - 2,75 ppm und wurde als einziges Signal mit D_2O ausgetauscht.

Jeweils mit der Intensität 2 lagen zwei Tripletts bei δ = 2,80 - 3,20 ppm und bei δ = 3,50 - 3,90 ppm vor. Diese Signale ließen sich gut der Aminoäthanolstruktur von 27 zuordnen.

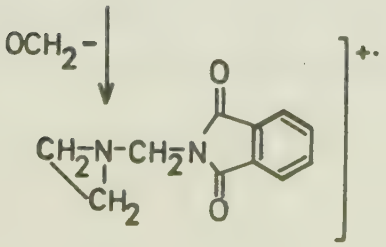
Die Protonen mit der Intensität 4 bildeten ein scharfes Singulett bei δ = 4,77 - 5,00 ppm, wie man es für die Methylenprotonen zwischen den drei Stickstoffatomen in der Struktur 27 auch erwarten konnte.

Schließlich trat das Signal mit der Intensität 8 bei δ = 7,53 - 8,50 ppm auf und durfte mit dieser Lage den insgesamt 8 aromatischen Protonen zweier Phthalimidreste entsprechen.

Zwar lieferte das Massenspektrum kein der Struktur 27 entsprechendes Molekülion, der Fragmentierungsverlauf zeigte aber, daß es sich bei dem borfreien Produkt um die tertiäre Mannichbase 27 handelte.

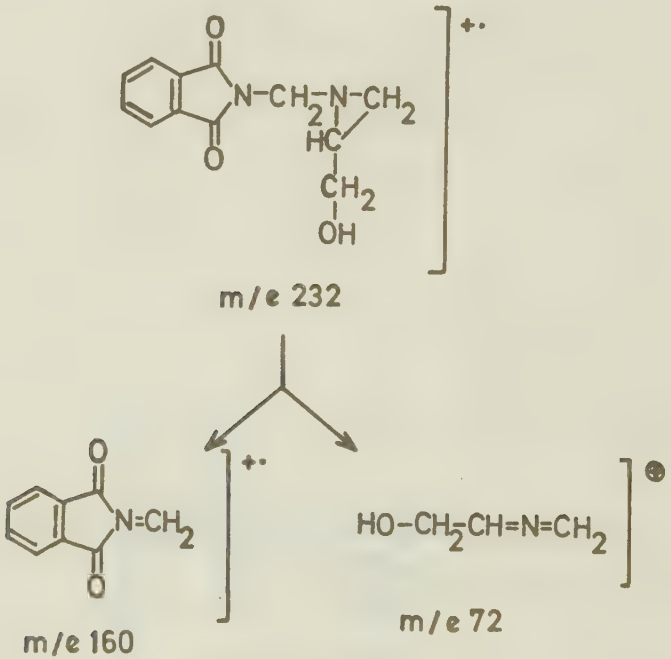


m/e 232



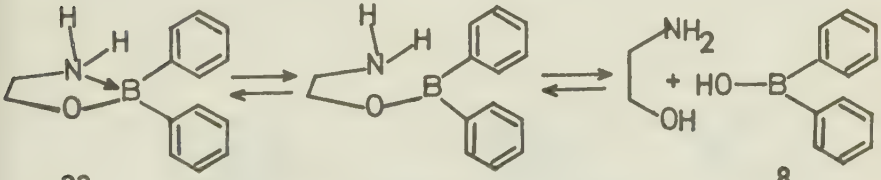
m/e 202

Durch α-Spaltung und Wasserstoffwanderung entstand aus dem Phthalimid-Derivat unter Verlust von Phthalimid das Bruchstück 232, welches als größte Masse überhaupt registriert wurde. Nach erneuter Wasserstoffwanderung führte Abspaltung von Formaldehyd zum Fragment 202.



Außerdem zerfiel m/e 232 durch C-N-Spaltung in die Bruchstücke 160 und 72. Letzteres bewies die Äthanolaminstruktur, während m/e 160 zeigte, daß ein N-alkyliertes Phthalimid-Derivat vorlag.

Die Identifizierung der Verbindung 27 hatte ergeben, daß zwar eine Mannichreaktion stattgefunden hatte, daß aber als Aminkomponente nicht Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester, sondern 2-Aminoäthanol(1) im Kondensationsprodukt enthalten war.



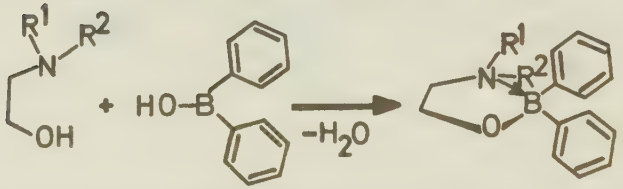
23 8

Die Gegenwart des aciden Phthalimids mußte, wenn nicht Alkoholyse, so doch Aufhebung der koordinativen N-B-Bindung verursacht haben, so daß 2-Aminoäthanol(1) als primäres Amin die Kondensation mit Formaldehyd und Phthalimid eingehen konnte.

Um zu verhindern, daß im Laufe der Reaktion freiwerdendes Hydroxydiphenylboran (8) die möglicherweise primär vorliegende Verbindung 26 zersetzte, führten wir die Umsetzung unter Zusatz von nicht ganz äquivalenter Menge Triäthylamin als Hilfsbase durch.

Wiederum erhielten wir aber nur das borfreie Produkt 27 und Dünnschichtchromatographie der Mutterlauge zeigte dieselben Verhältnisse wie beim Ansatz ohne Hilfsbase an.

Die Verbindung 27 stellte ein tertiäres Amin dar, welches in β-Stellung zum Aminstickstoff über eine Hydroxylgruppe verfügte. Da gleichzeitig im Ansatz mindestens die äquivalente Menge Hydroxydiphenylboran vorlag, war grundsätzlich eine weitere Reaktion von 27 zum fünfgliedrigen, heterocyclischen Borkomplex möglich.



Diese Umsetzung wurde jedoch nicht realisiert. Auch die borhaltige Substanz, die in der Mutterlauge von 27 enthalten war, stellte keinen Borkomplex dar, sondern wurde als Tetraphenyldiboroxid (9) identifiziert.

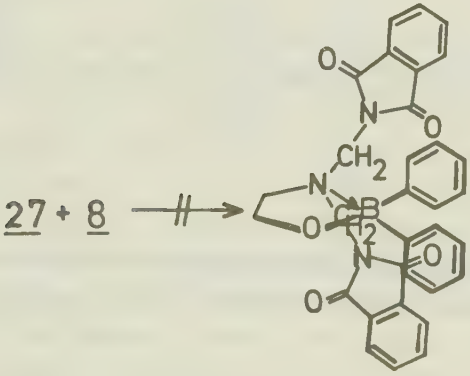
Verantwortlich dafür, daß es zwischen 27 und Hydroxydiphenylboran nicht zur Komplexbildung kam, mußte die Art der Substituenten R^1 und R^2 am Aminstickstoff sein. Denn bei der Cyclisierung von Hydroxydiphenylboran mit β-Hydroxyaminen wird ein annähernd ebener Fünfring gebildet, an dem sich alle Substituenten weitgehend in eclipsed-Stellung befinden.

Wenn $R^1 = R^2 = H$ war, erhielt man als stabilen Komplex Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester [10]. Auch aus verschiedenen Ephedrabasen, in denen $R^1 = H$ und $R^2 = CH_3$ beziehungsweise $R^1 = R^2 = CH_3$ waren, und Hydroxydiphenylboran hatten Roth und Nour El Din [21] ohne Schwierigkeiten die entsprechenden Borkomplexe erhalten.

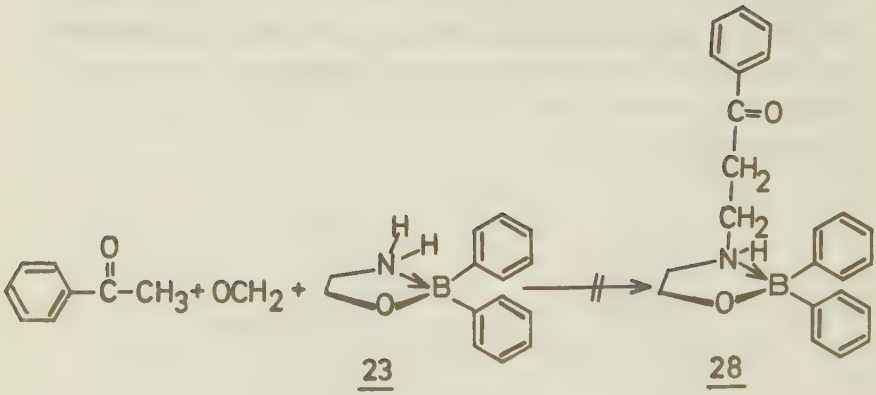
---

21) H. J. Roth u. H. Nour El Din, Arch. Pharm. (Weinheim) 295, 679 (1962)

In 27 trug der Aminstickstoff, dessen freies Elektronenpaar den Ringschluß zum Borkomplex hätte vollziehen müssen, zwei sehr raumerfüllende Substituenten. Die beiden Phthalimidomethylgruppen am Aminstickstoff von 27 und die beiden Phenylgruppen am Bor lieferten sich aber gegenseitig eine derartige sterische Behinderung, daß die Komplexbildung zwischen diesem β-Hydroxyamin und Hydroxydiphenylboran unmöglich wurde.



4) Acetophenon



23 28

Um abzusichern, daß bei den oben beschriebenen Mannichreaktionen von Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester (23) die Aminkomponente 2-Aminoäthanol(1) ist, wurde eine normale CH-acide Verbindung eingesetzt.

Reagierte 23 tatsächlich erst nach sauer katalysierter Alkoholyse, so durfte mit CH-aciden Ketonen keine Reaktion eintreten.

Bei der Umsetzung von Acetophenon, Formaldehyd und 23 im Verhältnis 1:1:1 resultierte stets ein Öl, unabhängig davon, ob die Komponenten bei Raumtemperatur magnetisch gerührt wurden oder 1 bis 3 Stunden in wenig siedendem Äthanol unter Rückfluß gehalten wurden. Das Öl roch stark nach Acetophenon und dünnschichtchromatographisch waren bei allen Ansätzen nur die Ausgangssubstanzen nachzuweisen.

Nach Hellmann und Opitz [22] dissoziiert Acetophenon nicht unter Einfluß von Aminen. Damit eine Mannichkondensation zu 28 erfolgen konn-

22) H. Hellmann u. G. Opitz, " α-Aminoalkylierung", Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße 1960, 10

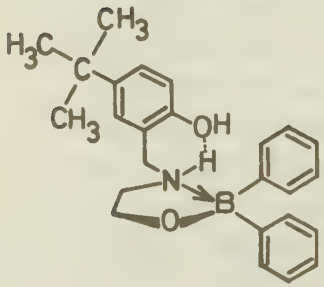
te, mußte sich aber aus 23 und Formaldehyd ein stark elektrophiler Partner gegenüber Acetophenon bilden.

Eine Umsetzung zwischen Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester und Formaldehyd konnte nur unter der Bedingung erfolgen, daß die koordinative Bindung zwischen Stickstoff und Bor aufgehoben wurde, wodurch der Stickstoff wieder vollständig über das freie Elektronenpaar verfügte. Weitere Reaktion einer so gebildeten Hydroxymethylverbindung zu einem zur Kondensation mit Acetophenon befähigten Immonium-Ion würde Anwesenheit von Säure voraussetzen. Ein saures Milieu hätte aber andererseits Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester von vornherein hydrolysiert. Als Aminkomponente wäre dann nur 2-Aminoäthanol(1) in Frage gekommen. Da aber das Reaktionsgemisch von Anfang an einen pH-Wert von 7 anzeigte und 23 unter diesen Bedingungen nicht hydrolysiert wurde, war die Bildung eines reaktionsfähigen Immonium-Ions nicht möglich. Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester konnte also nicht in einer Mannichreaktion als Aminkomponente fungieren.

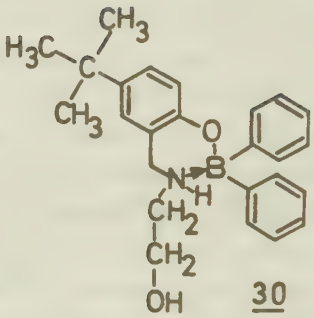
War diese Schlußfolgerung richtig, so mußte in Mannichreaktionen mit 2-Naphthol und einer Aminkomponente ohne β-Nachbargruppe der Zusatz von Hydroxydiphenylboran oder einem Reaktionsäquivalent zu dem "Borchelat" des Aminomethylierungsprodukts führen.

In Übereinstimmung mit dieser Hypothese gelang es tatsächlich, die Verbindung 11 durch eine Mannichreaktion aus 2-Naphthol, Formaldehyd und Ammoniak mit Tetraphenyldiboroxid darzustellen. Das Produkt lieferte exakte Elementaranalysen und sämtliche Spektren waren deckungsgleich mit denen der schon beschriebenen Substanzen dieser Struktur.

5) 4-tert.-Butylphenol



29



30

Analog zur Darstellung von 25 wurde das stärker raumerfüllende 4-tert.-Butylphenol als H-acide Komponente eingesetzt. Für das borhaltige Reaktionsprodukt ergab sich die Summenformel $C_{25}H_{30}BNO_2$ oder ein Vielfaches davon.

Wenn der Substanz die einfache Formel zukam, waren aber die Strukturen 29 und 30 zu diskutieren.

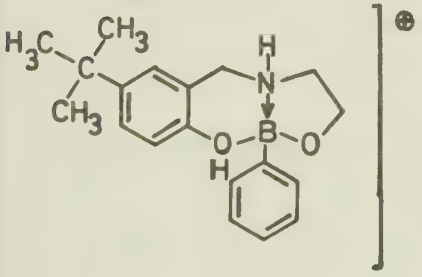
Da der qualitative Nachweis einer phenolischen Hydroxylgruppe durch Kupplungsreaktion mit diazotierter Sulfanilsäure nicht erbracht werden konnte, schien das Produkt der Struktur 30 zu entsprechen.

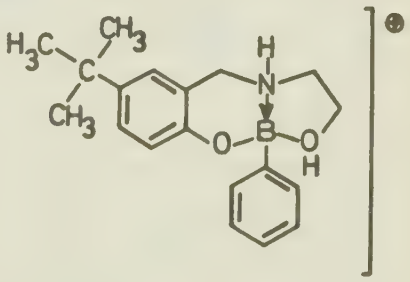
Dagegen zeigte aber das NMR-Spektrum insgesamt zwei mit D_2O austauschbare Protonen an, nämlich bei δ = 4,65 - 5,00 ppm und unter dem breiten Signal der aromatischen Protonen bei δ = 6,65 - 7,85 ppm, was eher mit dem Vorschlag 29 zu vereinbaren war. Demnach mußte das N-H-Proton zur Ausbildung einer Wasserstoffbrücke befähigt sein, wodurch es erst bei sehr tiefem Feld in Resonanz trat.

Damit wurde gleichzeitig klar, daß für die Verbindung unter üblichen Bedingungen eine Phenolreaktion ausbleiben konnte.

Gemäß dem Strukturvorschlag 30 sollten im NMR-Spektrum zwar ebenfalls insgesamt zwei austauschbare Protonen erscheinen, jedoch hätte mindestens das Signal für das Proton der Hydroxylgruppe eines primären, aliphatischen Alkohols bei deutlich höherem Feld liegen müssen.

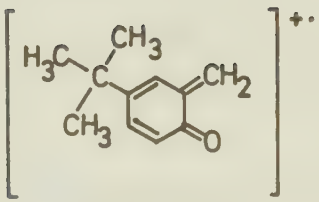
Bedingt durch die Hydroxyäthyl-Seitenkette waren, wenn Struktur 30 zutraf, ein schwacher Molekularpeak und die Bruchstücke M^+-31 beziehungsweise M^+-30 zu erwarten. Diese Ionen traten jedoch nicht auf, und im Widerspruch zum Strukturvorschlag 30 erschien der Molekularpeak mit der relativen Intensität von 31 %.



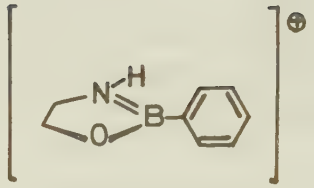


m/e 310

Das Fragment 310 gab keinen Aufschluß über die Struktur der Verbindung, da ein Bruchstück dieser Masse nämlich sowohl aus 29 als auch aus 30 durch Abspaltung eines Phenylradikals entstanden sein konnte.



m/e 163

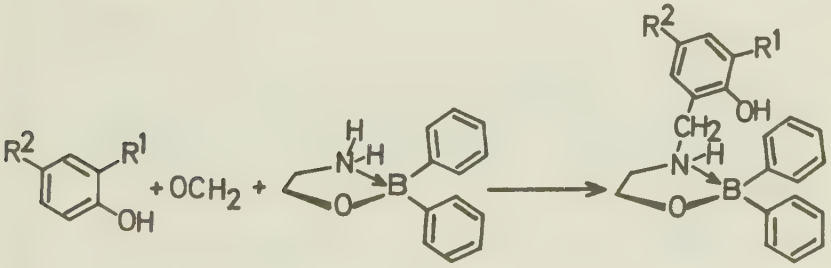


m/e 147

Da aber der base peak bei m/e 163 zu erkennen war und auch m/e 147 mit der relativen Intensität von 48 % zu den Hauptfragmenten zu zählen war, wurde die Frage nach der Struktur der Verbindung zugunsten der Form 29 entschieden.

6) 2,4-dialkylsubstituierte Phenole

Im Anschluß wurde untersucht, ob Phenole mit einem zusätzlichen Alkylsubstituenten in o-Stellung zur Hydroxylgruppe in gleicher Weise wie 4-Methylphenol und 4-tert.-Butylphenol mit Formaldehyd und 23 zu Kondensationsprodukten vom Typ 31 umgesetzt werden können.



23 31

Folgende Phenole wurden eingesetzt:	R^1	R^2
1) 2-Methyl-4-tert.-butylphenol	$-CH_3$	$-C(CH_3)_3$
2) 2-tert.-Butyl-4-methylphenol	$-C(CH_3)_3$	$-CH_3$
3) 2-Methyl-4-tert.-hexylphenol	$-CH_3$	$-\overset{CH_3}{\underset{}{C}}(C_2H_5)_2$

Bei Raumtemperatur in Benzol resultierte jeweils nur ein Öl, aus dem kein festes Reaktionsprodukt isoliert werden konnte und welches im Dünnschichtchromatogramm nur die Ausgangssubstanzen anzeigte. Aus diesem Grunde wurde die Umsetzung in Äthanol versucht.

In den Ansätzen mit allen drei 2,4-dialkylsubstituierten Phenolen konnte man sowohl bei Raumtemperatur als auch nach Erhitzen bis zu 3 Stunden im Ölbad von 120 ^{o} dünnschichtchromatographisch nur die Ausgangssubstanzen mit Schwanzbildung nachweisen. Ein überwiegendes Reaktionsprodukt war nicht zu erkennen.

Für das Ausbleiben der Reaktion konnte es verschiedene Ursachen geben:

Entweder war die zusätzliche Alkylsubstitution der Phenole in 2-Stellung dafür verantwortlich, daß, ähnlich wie bei den 2,4,5-trialkylsubstituierten Phenolen, [23] keine Aminoalkylierung in der unbesetzten o-Stellung erfolgte.

Oder man mußte annehmen, daß unter unseren Reaktionsbedingungen keine ausreichende Alkoholyse von Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester erfolgte, wodurch die Aminkomponente in zu geringer Konzentration vorlag.

Da aber Burke [24] und Burckhalter et al. [25] freie primäre und sekundäre Amine mit 2,4-dialkylsubstituierten Phenolen zu den entsprechenden Mannichbasen umgesetzt hatten, war letztere Erklärung für das Ausbleiben der Mannichreaktion die wahrscheinlichere.

Zur Entscheidung zwischen beiden Möglichkeiten wurde der Ansatz anschließend kräftig erhitzt, wodurch verstärkte Alkoholyse eintreten und sich die Konzentration der reaktionsfähigen Aminkomponente erhöhen mußte.

Nach sehr langer Reaktionszeit konnte dann in allen Fällen ein Umsetzungsprodukt dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden. Alle drei isolierten Verbindungen entsprachen aber in ihrer Elementaranalyse und im spektralen Verhalten nicht den erwarteten Produkten der Struktur 31.

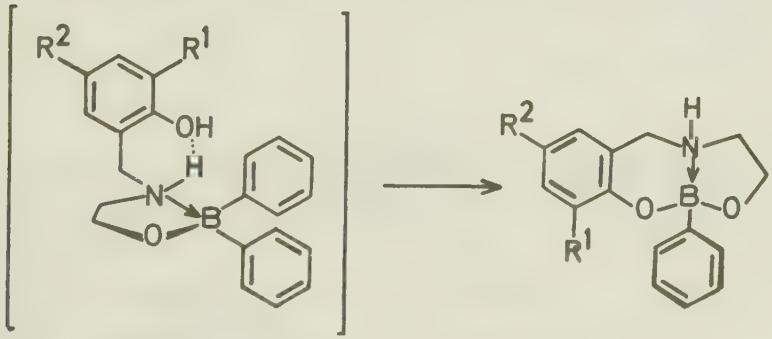
---

23) R. Schröter, in Houben-Weyl-Müller, "Methoden der Organischen Chemie", XI/1, 756 (1957)

24) W.J. Burke, J. Amer. Chem. Soc. 71, 609 (1949)

25) J.H. Burckhalter, F.H. Tendick, Elden M. Jones, W.F. Holcomb u. A.L. Rawlins, J. Amer. Chem. Soc. 68, 1894 (1946)

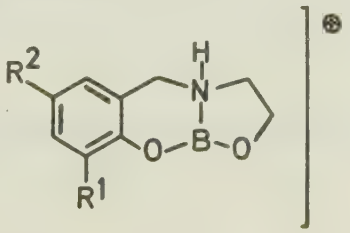
Den NMR- und Massenspektren nach zu urteilen, waren die Kondensationsprodukte vom Typ 31 primär zwar entstanden, hatten aber bei den drastischen Reaktionsbedingungen unter Eliminierung sofort weiterreagiert.



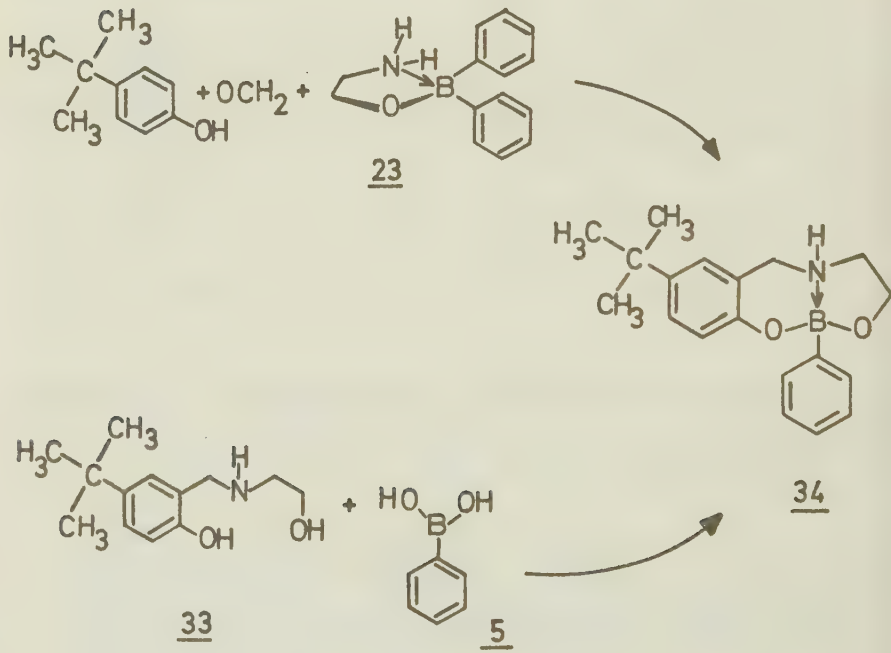
31 32

So zeigten die NMR-Spektren aller drei Verbindungen nur 7 aromatische Protonen - gegenüber 12 zu erwartenden bei Struktur 31 - und ein phenolisches Proton war nicht zu erkennen.

Unter der Annahme, die größte Masse im Massenspektrum stelle das Molekülion dar, kam diesen Produkten eine um 78 verringerte Molekülmasse gegenüber denen der erwarteten Struktur 31 zu. Daher konnte die Konstitution dieser Verbindungen durch 32 wiedergegeben werden. Übereinstimmend damit zeigten die Massenspektren aller drei Reaktionsprodukte als base peak folgendes Ion an:



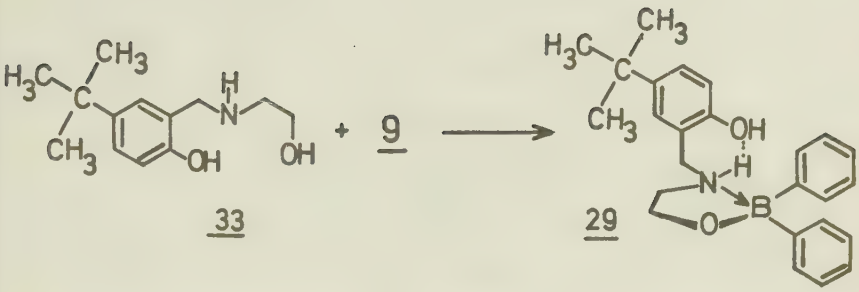
Da auch die Elementaranalysen die Struktur 32 wahrscheinlich machten, wurde zur Erhärtung des Mechanismus die Reaktion mit 4-tert.-Butylphenol unter denselben Bedingungen wie bei den 2,4-dialkylsubstituierten Phenolen wiederholt. Für das borhaltige Reaktionsprodukt wurde die Konstitution 34 ermittelt.



Der endgültige Strukturbeweis konnte dadurch erbracht werden, daß die Substanz 34 auch durch Kondensation von Dihydroxyphenylboran (5) mit der Mannichbase 33 [26] zugänglich war.

---

26) H.A. Bruson, J. Amer. Chem. Soc. 58, 1741 (1936)



33 + 9 → 29

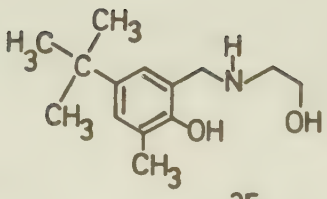
Da andererseits die Mannichbase 33 bei Raumtemperatur mit Tetraphenyldiboroxid (9) zu 29 umgesetzt werden konnte, lag es nahe, die Darstellung der Substanzen vom Typ 31 ebenfalls mit Hilfe der entsprechend substituierten Aminoäthanole zu versuchen.

Dabei reagierten die 2,4-dialkylsubstituierten Phenole nach der Vorschrift von Bruson [26] aber nicht zu den erwarteten Aminoäthanolen.

Es gelang aber, die Phenole mit 2-Aminoäthanol(1) und Formaldehyd im Verhältnis 1:1:1 bei Raumtemperatur umzusetzen. Im Ansatz mit 2-Methyl-4-ter.-butylphenol waren nach Entfernung der überschüssigen Aminkomponente dünnschichtchromatographisch zwei Substanzen nachweisbar und, da der eine Rf-Wert mit dem des eingesetzten Phenols übereinstimmte, wurde angenommen, daß nur ein Produkt entstanden war.

Unter Schwierigkeiten konnte ein Hydrochlorid dargestellt werden. Das Salz zeigte ein sehr großes Schmelzintervall, ließ sich schlecht umkristallisieren und anschließend differierten die Schmelzpunkte weiterhin stark. Dünnschichtchromatographisch konnte schließlich in einem anderen Fließmittel gezeigt werden, daß ein Gemisch zweier Basen mit den Rf-Werten 0,53 und 0,35 vorlag.

Bei der Trennung durch präparative Schichtchromatographie fielen beide Basen als Öl an, und auch nach Reinigung über die Hydrochloride war keine Kristallisation zu erreichen.

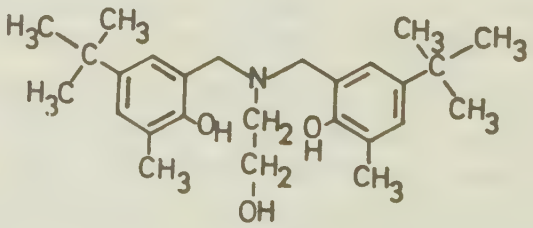


35

Die Elementaranalysen paßten für keine der beiden Basen auf die für die Verbindung 35 berechneten Werte.

Da weiterhin in den IR-Spektren beider Substanzen kein Signal zu erkennen war, welches einer N-H-Valenzschwingung zugeordnet werden konnte, durfte man annehmen, daß es sich bei beiden Produkten um N-tertiäre Mannichbasen handelte.

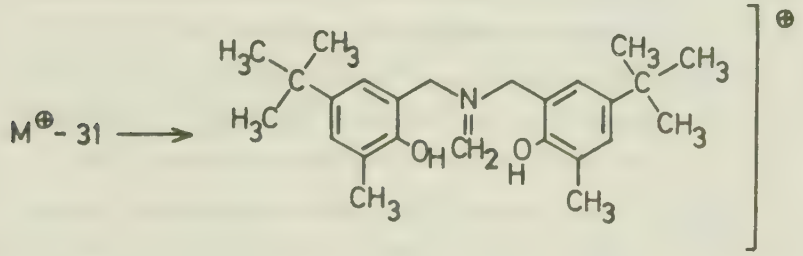
Das NMR-Spektrum der Base mit dem Rf-Wert 0,53 stützte diese Annahme, indem es für die Protonen der Alkylsubstituenten am Aromaten und die Methylenprotonen der Aminkomponente ein Integralverhältnis von 2:1 anzeigte.



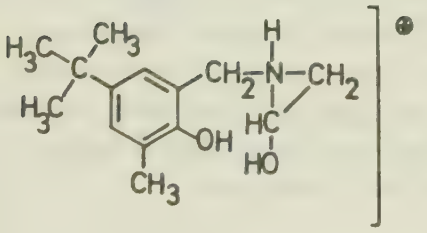
36

Die Konstitution 36 wurde dieser Forderung gerecht. Sämtliche Elementaranalysen deckten sich mit den für 36 berechneten Werten.

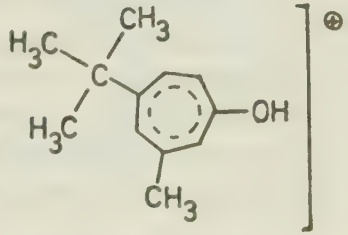
Das Massenspektrum zeigte bei m/e 413 den erwarteten Molekularpeak an und durch charakteristische Fragmentierung traten folgende Ionen intensiv auf:



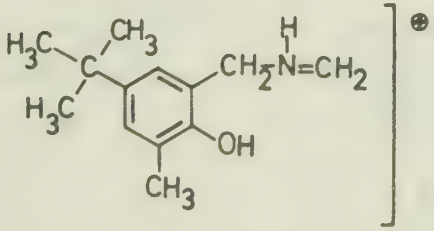
m/e 382



m/e 236



m/e 177

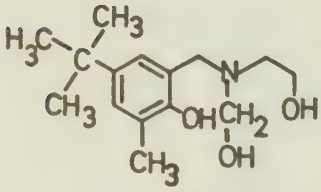


m/e 206

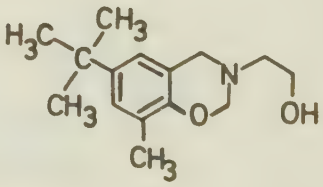
In dem NMR-Spektrum der Base mit dem Rf-Wert 0,35 war besonders auffällig, daß insgesamt nur ein Proton mit D_2O ausgetauscht wurde. Da das Signal dieses Protons breit bei δ = 4,40 - 4,75 ppm erschien, konnte nicht mit Sicherheit zwischen dem Proton einer phenolischen oder einer aliphatischen Hydroxylgruppe entschieden werden.

Die Protonen der Alkylsubstituenten und die der Methylengruppen aus der Aminkomponente wiesen ein Integralverhältnis auf, demzufolge diese Base aber nur einen 2-Methyl-4-tert.-butylphenylrest enthielt.

Außer dem erwarteten Singulett für die beiden benzylischen Protonen, das mit δ = 3,95 ppm auch im bekannten Bereich erschien, trat zusätzlich ein weiteres, sehr scharfes Singulett bei δ = 4,85 ppm auf. Dieses Signal zeigte ebenfalls zwei Protonen an. Mit der Kenntnis, daß eine N-tertiäre Mannichbase vorlag, die aber nur einen 2-Methyl-4-tert.-butylphenylrest enthielt, war diese Methylengruppe als dritter Substituent am Stickstoff zu betrachten. Die Signallage bei so tiefem Feld mußte aber bedeuten, daß diese Methylengruppe außer dem Stickstoff noch ein zweites, stark elektronegatives Nachbaratom hatte.



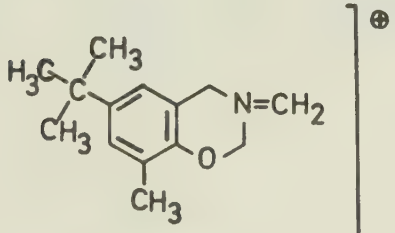
37



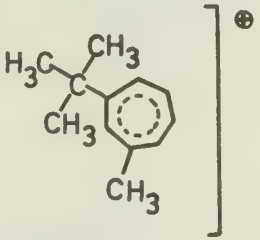
38

Die Anwesenheit von insgesamt nur einem mit D_2O austauschbaren Proton schloß die Struktur 37 aber aus. Möglicherweise war solche N-Hydroxymethylverbindung als Zwischenprodukt aufgetreten und durch intra-

molekulare Kondensation in das Dihydrobenzoxazin-1,3-Derivat 38 übergegangen. Elementaranalysen und Massenspektrum zeigten Übereinstimmung mit der postulierten Struktur. Neben einem relativ schwachen Molekularpeak bei m/e 249 traten m/e 218 und m/e 160 als charakteristische Hauptfragmente hervor. Das Bruchstück 160 bildete den base peak und das Fragment 218 stellte - typisch für Verbindungen mit einer Hydroxyäthyl-Seitenkette - das Ion M^+ - 31 dar.

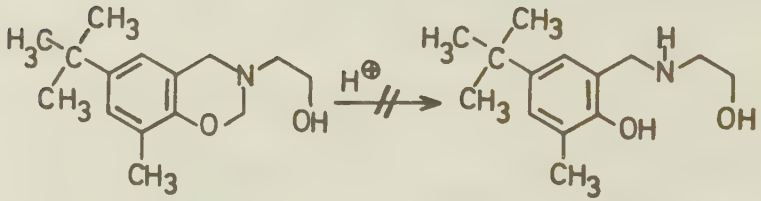


m/e 218



m/e 160

Von einer weiteren Umsetzung des Dihydrobenzoxazin-1,3-Derivats 38 mit Hydroxydiphenylboran wurde abgesehen, da schon die Hydrolyse mit 10proz. Salzsäure nicht zu der sekundären Mannichbase 39 geführt, sondern eine vollständige Zersetzung der Substanz bewirkt hatte.



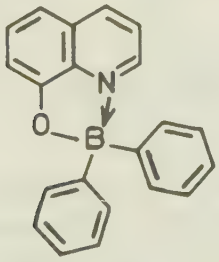
38 39

E) BESTIMMUNG DER HYDROXYCHINOLIZIDIN-KONFIGURATION IN SABADILLA-ALKAMINEN

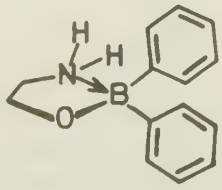
1) "Komplexe Cyclisierung" von 2-Hydroxyaminen durch Hydroxydiphenylboran

Hydroxydiphenylboran, das ein unbeständiges Öl darstellt, [10] kann durch geeignete Chelatbildner in stabile Derivate überführt werden.

Bekannte Beispiele sind die Umsetzungsprodukte mit 8-Hydroxychinolin 40 [27] und mit 2-Aminoäthanol(1) 23 [10].



40



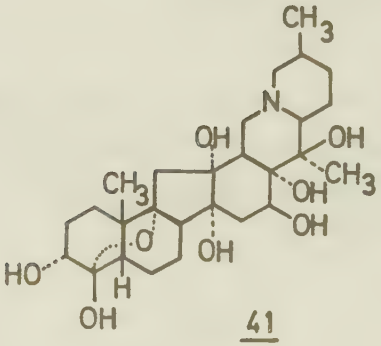
23

In beiden Fällen liegt im Chelatbildner eine Hydroxylgruppe β-ständig zum Elektronendonator vor, so daß Veresterung und Einschub eines freien Elektronenpaares in die Elektronenlücke am Bor zu borhaltigen Fünfringen führen kann.

---

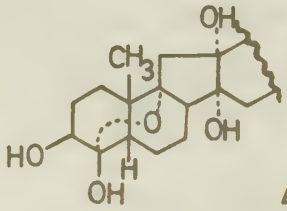
27) R. Neu, Z. Anal. Chem. 142, 335 (1954)

Im Rahmen von Konformationsuntersuchungen an den Ephedrinen und den Chinaalkaloiden hatten Roth und Mitarbeiter gezeigt, [21)28)] daß Hydroxydiphenylboran mit β-Hydroxyaminen bei geeigneter sterischer Anordnung nach diesem Prinzip "Boroxazolidine" [29)] bildet.



41

CEVIN



42

VERACEVIN

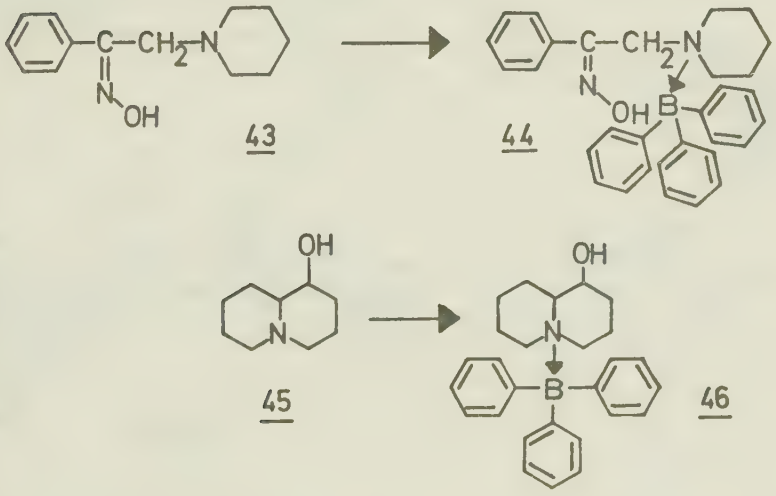
Weiterhin wurde von Roth berichtet, [5)] daß die Sabadilla-Alkamine Cevin (41) und Veracevin (42) in gleicher Weise zu gut kristallisierenden "Boroxazolidinen" oder "Tetrahydroboroxazinen" umgesetzt werden könnten. Ob es sich aber bei den dort [5)] erwähnten Produkten tatsächlich um cyclische Borester-Komplexe handelt, erscheint aus verschiedenen Gründen zweifelhaft.

---

28) H.J. Roth, Pharmazie 16, 257 (1961)
29) H. Weidmann u. K.H. Zimmerman, Liebigs Ann. Chem. 619, 28 (1958)

2) Störende Einflüsse auf die Cyclisierungs-Reaktion der Sabadilla-Alkamine mit Hydroxydiphenylboran

Bei Versuchen, derartige "Boroxazolidine" von einfachen Modellsubstanzen darzustellen, erkannten wir nämlich, daß bei der Hydrolyse von Tetraphenylbor-Natrium nach [21] kein reines Hydroxydiphenylboran, sondern auch ein wesentlicher Prozentsatz Triphenylbor anfiel.

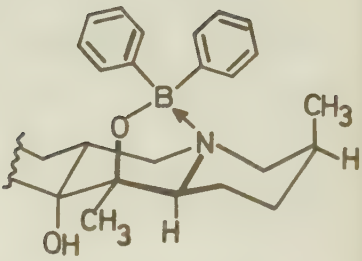


Wir erhielten aus dem Oxim 43 ebenso wie aus dem axialen 1-Hydroxychinolizidin-Isomer 45 mit dem triphenylborhaltigen Hydrolysat die entsprechenden Triphenylbor-Addukte in reiner Form.

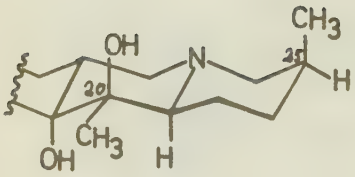
Mit reinem Hydroxydiphenylboran lieferte das Oxim 43 einen cyclischen Komplex, [30] während das axiale 1-Hydroxychinolizidin-Isomer 45 überhaupt keine Reaktion zeigte.

---

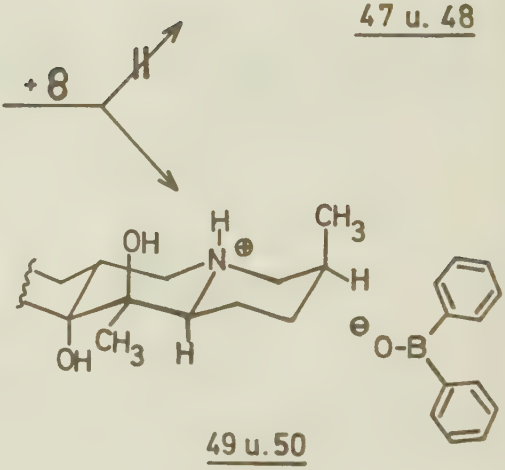
30) H. Möhrle, B. Gusowski u. R. Feil, Tetrahedron 27, 221 (1971)



47 u. 48



41 u. 42



49 u. 50

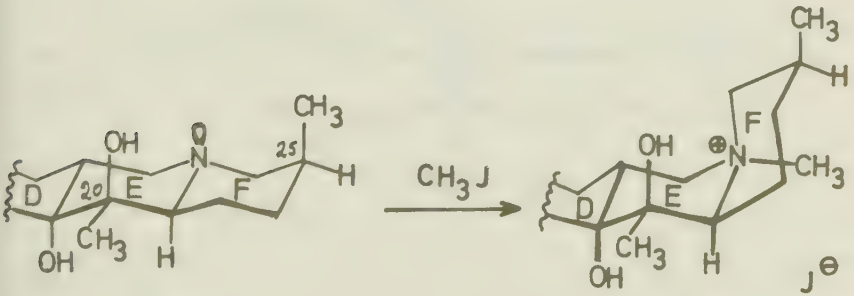
Bei Umsetzung der Sabadilla-Alkamine Cevin und Veracevin mit reinem Hydroxydiphenylboran erhielten wir, der Elementaranalyse nach zu urteilen, keine "Boroxazolidine" (47 u. 48), sondern einfache Salze: 49 u. 50. Durch Kernresonanzmessungen [31] und Röntgenstrukturanalysen [32] war geklärt worden, daß bei den Sabadilla-Alkaminen, ebenso wie bei ihren Salzen mit Halogenwasserstoffsäuren, die Ringe D, E und F in trans-verknüpfter Sesselform vorliegen.

---

31) S. Itô, J.B. Stothers, S.M. Kupchan, Tetrahedron 20, 913 (1964)
32) W.T. Eeles, Tetrahedron Lett. 7, 24 (1960)

Daher erschien die axial angeordnete Hydroxylgruppe an C-20 grundsätzlich günstig für eine Komplexbildung, jedoch trat mit der ebenfalls axialen Methylgruppe an C-25 eine weitere 1,3-Wechselwirkung auf.

Erfolgte am Stickstoff eine zusätzliche Raumerfüllung durch Substitution, z.B. bei der Quaternisierung, so trat als Ausweichreaktion eine Änderung der Ringverknüpfung ein [7], d.h. zur Vermeidung der verstärkten beiden 1,3-Wechselwirkungen ging das trans-Chinolizidin 41 in das cis-System 51 über.



41 51

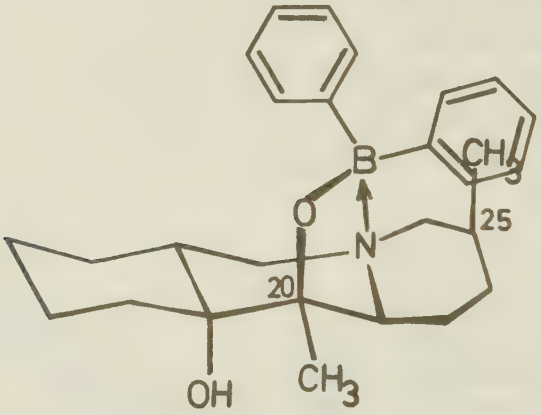
Gleiches mußte nach Karl [7] auch bei der N-Mercurierung mit Quecksilber(II)-ÄDTA in der Dehydrierung von Cevin [33] angenommen werden, da nur so der Reaktionsverlauf zum Lactam zu erklären war.

Übertrug man diese Ergebnisse auf die Umsetzung der Sabadilla-Alkamine mit dem stark raumerfüllenden Hydroxydiphenylboran, so bestand auch bei diesem System die Möglichkeit, daß durch Addition des Stickstoffs als vierten Liganden des Bors eine Konformationsänderung durch Umklappen des Ringes F eintreten konnte. Die daraus resultierende cis-Verknüpfung mußte aber eine Komplexbildung mit Sicherheit ausschließen.

---

33) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 294, 749 (1961)

Im anderen Falle, bei Retention eines trans-Chinolizidinsystems, würde bei der Komplexbildung der Sabadilla-Alkamine mit Hydroxydiphenylboran ein stark gespannter Fünfring ausschließlich in envelope-Form erzwungen.

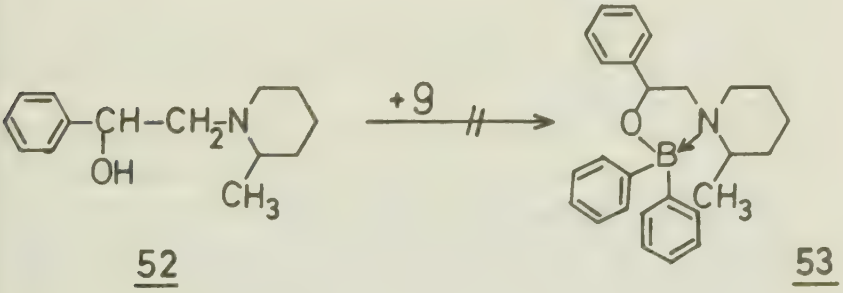


Eine zusätzliche Schwächung der Stabilität des Komplexes wäre durch 1,3-Wechselwirkung des stark raumerfüllenden Stickstoffliganden mit der axialen Methylgruppe an C-25 zu erwarten.

3) Verbesserung der Cyclisierungsbedingungen durch Einsatz von Aminoxiden

Günstigere Bedingungen für eine Komplexbildung durften aber dann bestehen, wenn man beim Ringschluß die Entfernung zwischen Chinolizidin-Stickstoff und dem raumerfüllenden Liganden vergrößerte. Zum einen würde dadurch die 1,3-Wechselwirkung mit der axialen Methylgruppe an C-25 ausgeschaltet, zum anderen bedeutete der Übergang von einem Fünfring zu einem Sechsring eine deutlich verminderte Ringspannung, wobei für den neugebildeten Sechsring außerdem die Möglichkeit gegeben wäre, verschiedene Konformationen einzunehmen.

Diese Überlegungen fanden an Modellversuchen mit 1-Phenyl-2-(α-pipecolino)äthanol(1) 52 und dem entsprechenden N-Oxid 54 ihre Bestätigung.



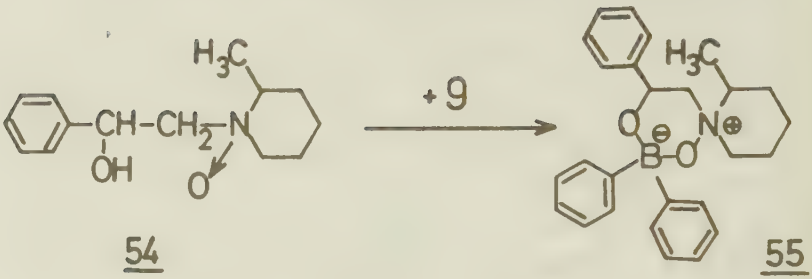
52 53

Der Aminoalkohol 52 ließ sich mit Tetraphenyldiboroxid (9) nicht zu dem Borkomplex 53 umsetzen.

Dies stimmte mit ähnlichen Versuchen von Roth [34] überein, wonach die Umsetzung des Aminoalkohols 52 mit Hydroxydiphenylboran auch nicht den Borkomplex 53 ergeben hatte.

---

34) H.J. Roth, Naturwissenschaften 49, 449 (1962)



54 55

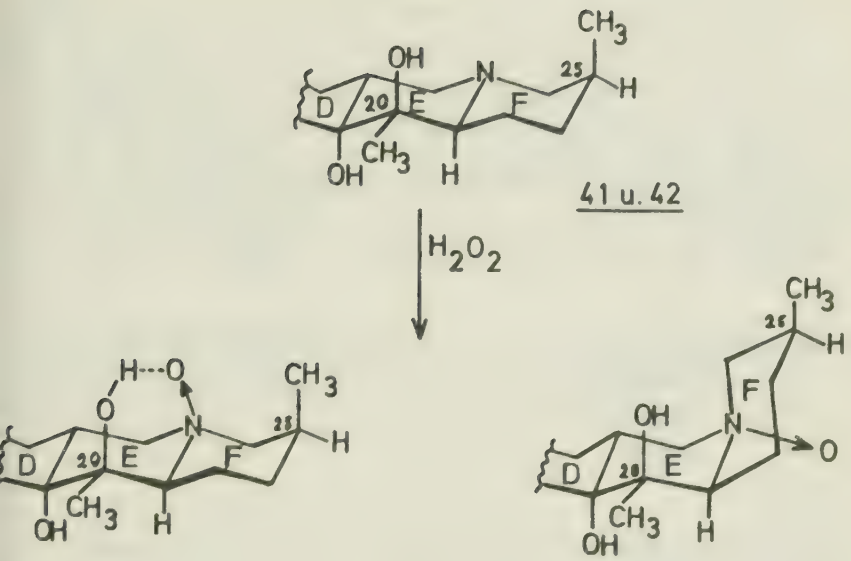
Ausgehend von 1-Phenyl-2-(α-pipecolino)äthanol(1)-N-Oxid (54) erhielten wir dagegen mit Tetraphenyldiboroxid ohne Schwierigkeiten das Aminoxid-Bor-Betain 55.

Kliegel hatte festgestellt, daß ganz allgemein die N-Oxide von Hydroxyalkylaminen mit Hydroxydiphenylboran zu cyclischen Bor-Betainen umgesetzt werden können [35].

Ob eine analoge Cyclisierung mit den Sabadilla-Alkaminoxiden und Hydroxydiphenylboran gelingen würde, war aber fraglich. Es war nämlich nicht bekannt, ob bei Darstellung der Aminoxide das in den Sabadilla-Alkaminen vorliegende trans-Chinolizidinsystem erhalten blieb oder ob auch schon bei Darstellung der Aminoxide eine Änderung der Ringverknüpfung und damit der Übergang in ein cis-Chinolizidinsystem eintrat.

---

35) W. Kliegel, Z. Chem. 9, 112 (1969)

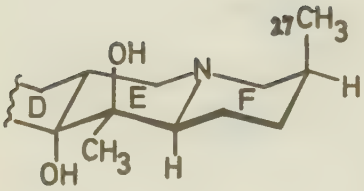


Es wurden daher die N-Oxide der Sabadilla-Alkamine Cevin, Veracevin und Sabin [36] hergestellt.

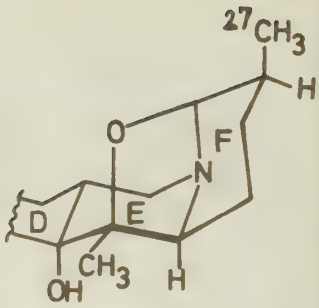
Während von Cevin-N-Oxid und Sabin-N-Oxid keine NMR-Spektren aufgenommen werden konnten, da Cevin-N-Oxid sich in keinem Lösungsmittel ausreichend löste, Sabin-N-Oxid aber nur als amorphe Substanz anfiel, wurde Veracevin-N-Oxid vermessen. Das NMR-Spektrum wies für die C-27 Methylprotonen ein Dublett bei δ = 0,97 ppm auf.

---

36) S. M. Kupchan, N. Gruenfeld u. N. Katsui, J. Med. Pharm. Chem. 5, 690 (1962)



Partialstruktur von:
Cevin
Veracevin
Sabin



„Dehydrocevin"

Nach Untersuchungen von Itô et al. ergeben die C-27 Methylprotonen der Sabadilla-Alkamine ein Dublett bei δ = 1,07 $\pm$ 0,03 ppm mit J = 7,1 $\pm$ 0,8 Hz [31].

Dagegen zeigt das Spektrum von "Dehydrocevin", der einzigen vermessenen Verbindung dieser Reihe, die ein cis-Chinolizidinsystem und damit die C-27 Methylgruppe in äquatorialer Anordnung enthält, ein Dublett bei δ = 0,86 ppm mit J = 6 Hz [31].

Damit ließ die chemische Verschiebung keine Entscheidung über die Ringverknüpfung der dargestellten Aminoxide zu, zumal zur Aufnahme des Spektrums ein anderes Lösungsmittel benutzt werden mußte und die Anisotropie der Aminoxid-Gruppierung nicht abzuschätzen war.

Andererseits sollte aber bei erhaltenem trans-Chinolizidinsystem in Veracevin-N-Oxid das C-20 Hydroxylproton durch Wasserstoffbrückenbildung bei sehr tiefem Feld in Resonanz treten. Tatsächlich zeigte das NMR-Spektrum von Veracevin-N-Oxid auch ein austauschbares Proton bei δ = 12,17 ppm an, analog der Modellsubstanz 1-Phenyl-2-(α-pipecolino)äthanol(1)-N-Oxid.

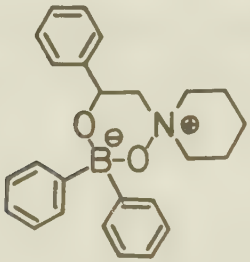
Dieser spezielle Hinweis, der allenfalls einen Analogieschluß über die sterischen Verhältnisse der anderen Sabadilla-Alkaminoxide zuließ, ermutigte mich, alle dargestellten Aminoxide mit Hydroxydiphenylboran (8) und mit Tetraphenyldiboroxid (9) umzusetzen.

In jedem Fall erhielt ich borhaltige Produkte, deren sehr hohe Schmelzpunkte als Anzeichen für eine vorliegende Betain-Struktur bewertet werden mußten, die auch durch befriedigende Elementaranalysen gestützt wurde.

Aufgrund der geringen Löslichkeit in allen organischen Lösungsmitteln konnten NMR-Spektren nicht aufgenommen werden.

4) Sicherung der Bor-Betain-Struktur

Zur Bestätigung, daß es sich bei den Substanzen um Aminoxid-Bor-Betaine handelte und nicht wiederum nur Salze vorlagen, wurden dünnschichtchromatographische Vergleiche mit einer Verbindung von gesicherter Bor-Betain-Struktur 56 [35] angestellt.



56

Bei Dünnschichtchromatographie in basischen Fließmitteln mußten Aminoxid-Salze zerlegt werden und denselben Rf-Wert wie das freie Aminoxid zeigen.

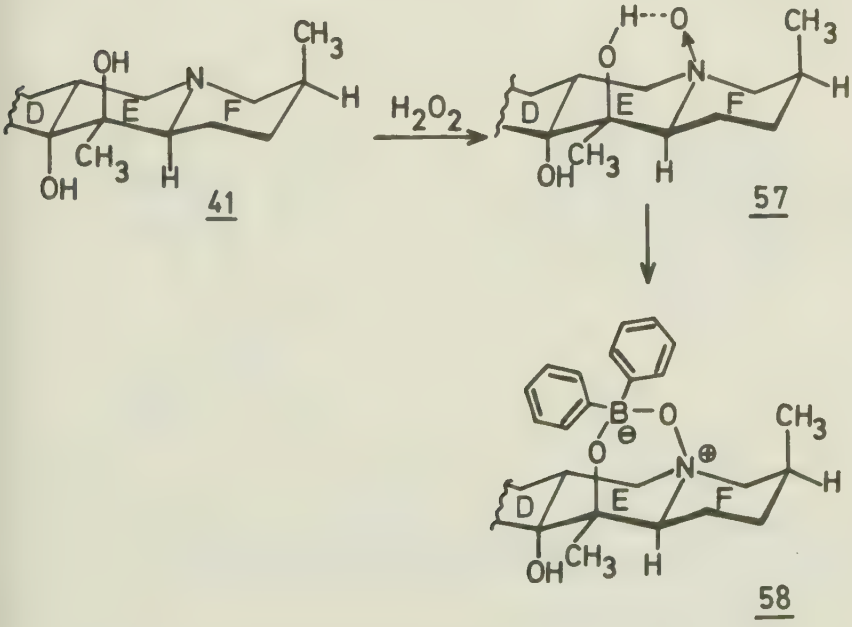
Da die Aminoxid-Bor-Betaine aber stabil sind, war mit einem deutlichen Unterschied in den Rf-Werten der Aminoxide und der entsprechenden Bor-Betaine zu rechnen.

Diese Überlegungen wurden bei dem dünnschichtchromatographischen Vergleich von 1-Phenyl-2-piperidino-äthanol(1)-N-Oxid, dem Aminoxid-Hydrochlorid und dem Aminoxid-Bor-Betain 56 als richtig erkannt: Das Aminoxid und das Aminoxid-Hydrochlorid lieferten denselben Rf-Wert, während das Aminoxid-Bor-Betain einen deutlich größeren Rf-Wert zeigte.

Völlig analoge Verhältnisse wurden festgestellt bei gleichartigen Versuchen mit Cevin-N-Oxid, Cevin-N-Oxid-Hydrochlorid und Cevin-N-Oxid-Bor-Betain sowie mit den entsprechenden Derivaten der Sabadilla-Alkamine Veracevin und Sabin.

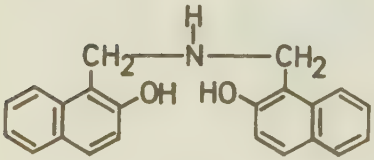
5) Sterische Verhältnisse in den Sabadilla-Alkamin-Oxiden

Durch Sicherung der Struktur der Sabadilla-Alkamin-Oxid-Bor-Betaine wurde gleichzeitig bewiesen, daß bei der Darstellung der Aminoxide das trans-Chinolizidinsystem der Ringe E und F der Ausgangsamine erhalten bleibt.

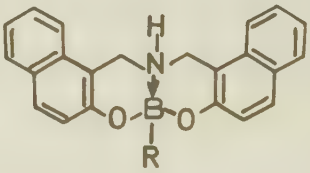


ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Umsetzung von 2-Naphthol mit Hexamethylentetramin in Gegenwart von Borsäure entsteht entgegen Literaturangaben nicht die Mannichbase 1. Die nach Vorschrift erhaltene Verbindung stellt das Chelat des Aminomethylierungsprodukts mit Borsäure dar und besitzt die Struktur 3.



1

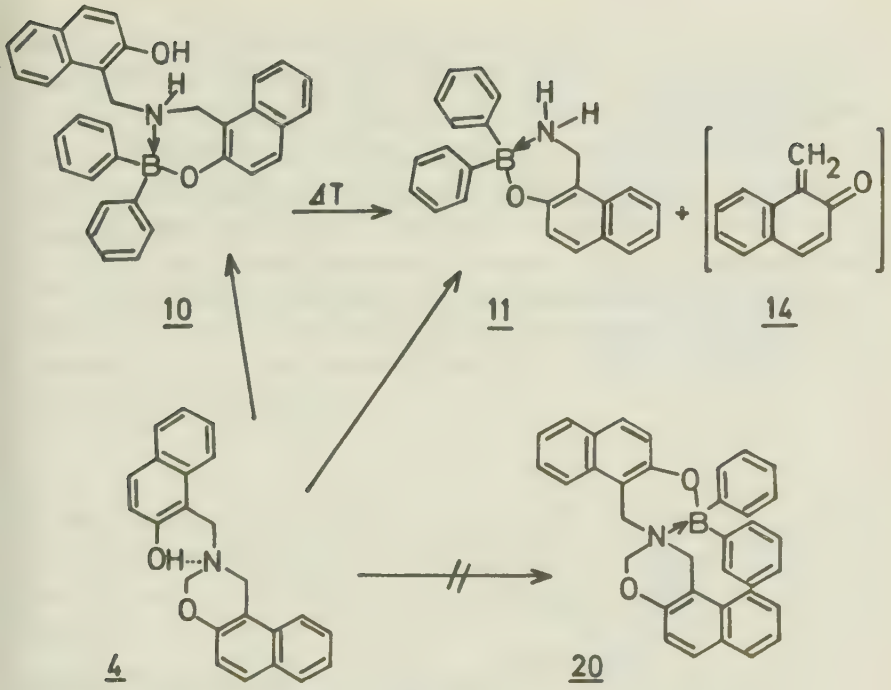


3 R = -OH

6 R = $-C_6H_5$

Um die Reaktionsweise zu sichern und die Anwendungsbreite der Reaktion festzustellen, wurden Umsetzungen mit einer Reihe von Borverbindungen untersucht.

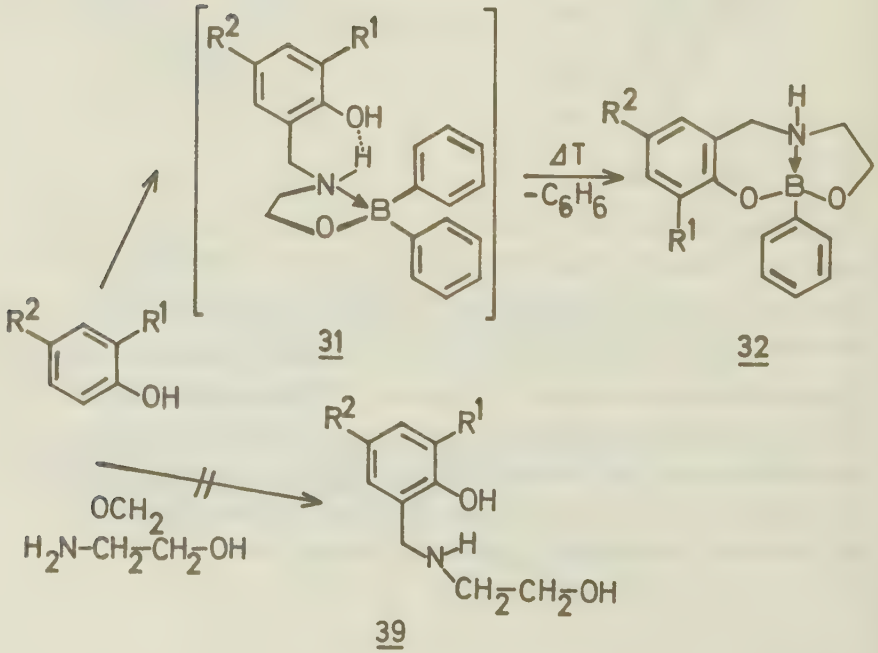
Aus der Mannichbase 1 konnte mit Dihydroxyphenylboran der entsprechende Borkomplex 6 erhalten werden.



Mit Hydroxydiphenylboran reagierte 1 in Abhängigkeit von der Temperatur zu 10 oder 11. Beim Erhitzen zerfiel 10 entweder durch Amin-Eliminierung oder durch Pyrolyse in 11 und das Chinonmethid 14, welches durch nucleophile Reagenzien abgefangen wurde.

Überraschenderweise ergab die Umsetzung von Hydroxydiphenylboran mit dem Kondensationsprodukt 4, welches aus 2-Naphthol und Hexamethylentetramin ohne Borsäurezusatz resultierte, ebenfalls 10 oder 11. Offensichtlich wurde primär der Dihydrooxazinring gespalten und der erwartete Borkomplex 20 entstand überhaupt nicht.

Bei dem Versuch, 11 in einer Mannichreaktion aber unter Zusatz von Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester (23) als Hydroxydiphenylboran-Donator darzustellen, fungierte 23 unerwartet anstelle von Ammoniak als Aminkomponente. Weitere Untersuchungen zeigten, daß 23 nur in Abhängigkeit von der Acidität der H-aciden Verbindung als Aminkomponente reagierte: Erst nach vorausgegangener, sauer katalysierter Spaltung des Borsäure-Esters konnte der Stickstoff wieder als Nucleophil angreifen.

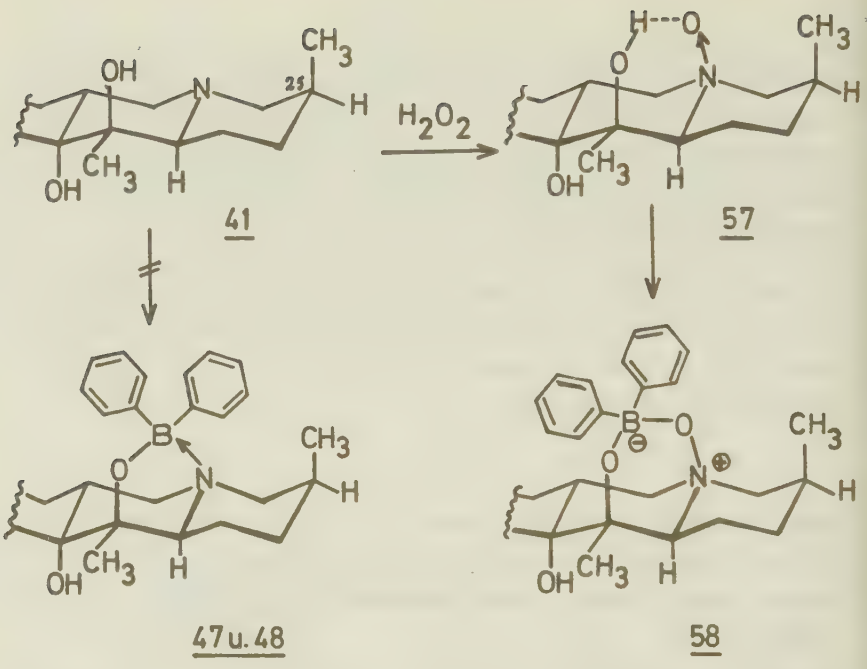


Mit 2,4-dialkylsubstituierten Phenolen trat erst unter drastischen Bedingungen eine Reaktion ein. Dabei erfolgte gleichzeitig eine thermisch bedingte Eliminierung von Benzol. Die primär zu erwartenden Kondensationsprodukte der Struktur 31 konnten daher nicht gefaßt werden, sondern als Endprodukte entstanden tricyclische "Monophenyl-Bor-Komplexe" der Struktur 32.

Die Darstellung von Verbindungen der Struktur 31 aus entsprechend substituierten Aminoäthanolen 39 mit Hydroxydiphenylboran war nicht möglich, da die 2,4-dialkylsubstituierten Phenole keine einheitliche Aminomethylierung zuließen.

In der Literatur als "Boroxazolidine" 47 und 48 beschriebene Verbindungen der Sabadilla-Alkamine 41 und 42 konnten als einfache Salze erkannt werden, denen keinerlei Aussagekraft über sterische Aspekte zukam.

Dagegen wurde nunmehr gezeigt, daß sich die Aminoxide der Sabadilla-Alkamine mit entsprechenden Borverbindungen in cyclische Bor-Betaine 58 überführen lassen.



Da zur Bildung der Sabadilla-Alkaminoxid-Bor-Betaine in den Aminoxiden aus sterischen Gründen ein trans-Chinolizidinsystem vorliegen muß, kann bei der Aminoxidbildung gegenüber den Ausgangsaminen keine Änderung in der Ringverknüpfung eingetreten sein. Die Sabadilla-Alkaminoxide enthalten daher ebenso wie die Sabadilla-Alkamine die Ringe E und F in der genuinen trans-Anordnung mit einer axialen Methylgruppe in Position 25. Damit ist aber auf diese Weise eine einfache Konfigurationsbestimmung bei 1-Hydroxychinolizidin-Partialstrukturen möglich.

Herrn Dr. G.-A. Hoyer bei der Fa. Schering / Berlin danke ich für fördernde Diskussionen von Massenspektren.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. B. Langhammer am Beilstein-Institut in Frankfurt/M. für Hilfe in Nomenklatur-Fragen.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Dünnschichtchromatographie (DC):

Es wurden - wenn nicht anders angegeben - DC-Alufolien, Kieselgel 60 F 254 der Fa. Merck verwendet.
Die Laufstrecke betrug einheitlich 10 cm.
Kammersättigung mit fließmittelgetränktem Filterpapier.

Fließmittel: (ml + ml)

I: Aceton/Methanol/konz. Ammoniak (20 + 80 + 0,5)
II: Aceton/Methanol (20 + 80)
III: Chloroform/99proz. Äthanol/konz. Ammoniak (60 + 40 + 2)
IV: Aceton/Petroläther (20 + 80)
V: Aceton/Petroläther (30 + 70)
VI: Methanol/konz. Ammoniak (100 + 2)
VII: Methanol/konz. Ammoniak (100 + 5)
VIII: Äthylacetat/Chloroform (30 + 70)
IX: Aceton p. a.

Detektion:

Die Detektion erfolgte durch Joddampf und durch Fluoreszenzlöschung unter UV-Licht von 254 mμ

Petroläther:

Wenn nicht anders angegeben, wurde Petroläther der Fraktion Sdp. 50 - 70 °C verwendet.

Schmelzpunkte:

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Schmelzpunkts-Mikroskop, dem Linström-Block und mit dem Gerät "FP 1" der Fa. Mettler ermittelt und unkorrigiert angegeben.

Elementaranalysen:

Mit Ausnahme der Bor-Bestimmungen wurden die Elementaranalysen in den Mikroanalytischen Laboratorien der Fa. I. Beetz, Kronach und im Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin ausgeführt.

Bor-Bestimmungen:

Die Analysen wurden bei der Fa. Dornis & Kolbe, Mühlheim/Ruhr angefertigt.

IR-Spektren:

Perkin-Elmer-Spektralphotometer 421 und 700
Die Aufnahme der Spektren erfolgte von KBr-Preßlingen bzw. von $CHCl_3$-Lösungen.

NMR-Spektren:

Die Substanzen wurden im Varian-Spektrometer A-60 A bei 60 MHz in den angegebenen Lösungsmitteln vermessen.
Innerer Standard: Tetramethylsilan
Angabe der chemischen Verschiebung in ppm nach der δ-Skala.

Massenspektren:

Varian Massenspektrometer CH 7
Ionisationsspannung: 70 eV.

A) REAKTION NACH DUFF UND FURNESS

Darstellung von 8-Hydroxy-17.18-dihydro-16H-dinaphtho-[2.1-d:1.2-i] [1.3.7.2] dioxazaborenin (3)

Bei genau eingehaltener Literaturvorschrift [2] resultierte ein farbloses, dc einheitliches, borhaltiges Produkt. Bor wurde qualitativ als Borsäuremethylester nachgewiesen. Nach Umkristallisieren aus wäßrigem Aceton farblose Kristalle.

Schmp. (Mettler FP 1): 204 °
Schmp. (Linström): 264 - 269 ° Zers.
Schmp. Lit. [2]: 170 - 178 ° Zers.
Rf 0,45 (Fließmittel IX)

$C_{22}H_{18}BNO_3$	Ber.:	C 74,39	H 5,11	B 3,05	N 3,94
(355,2)	Gef.:	C 74,61	H 5,21	B 3,30	N 4,10

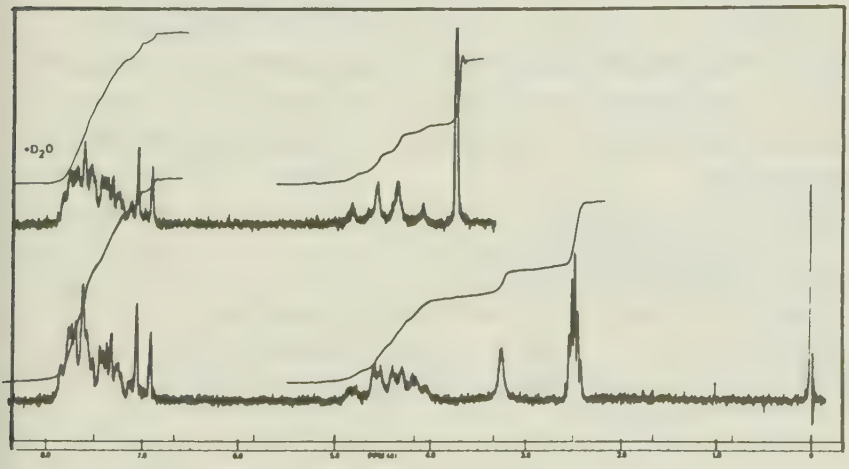


Abb. 11: NMR-Spektrum von 3 in DMSO-D_6

B) REAKTIONEN VON N. N-Bis-[2-HYDROXY-NAPHTHYL-(1)-METHYL] AMIN MIT ORGANISCHEN HYDROXYBORANEN

N. N-Bis-[2-hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]amin (1)

Die nach [3] bzw. [4] erhaltene Substanz lieferte nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid/Methanol farblose, leicht zersetzliche Kristalle.

Schmp. (Linström): 131 °
Schmp. Lit. [3]: 145 ° Zers.
Schmp. Lit. [4]: 131 - 135 °

8-Phenyl-17. 18-dihydro-16H-dinaphtho [2. 1-g:1. 2-i] [1. 3. 7. 2] dioxazaborenin (6)

0,9 g (0,003 Mol) N. N-Bis-[2-hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]amin (1) wurden mit 0,37 g (0,003 Mol) Dihydroxyphenylboran (5) und 40 ml wasserfreiem Benzol 5 Stunden am Wasserabscheider bei Siedetemperatur gehalten. Beim Abkühlen erhielt man ein borhaltiges Produkt, welches aus Aceton umkristallisiert wurde. Bor wurde qualitativ als Borsäuremethylester nachgewiesen. Die Substanz war dc einheitlich, Rf 0,59 (Fließmittel IX).

Ausbeute: 1,00 g (80 % d. Th.)
Schmp. (Linström): 288 ° Zers.
Zur Analyse wurde bei 100 ° i. Vak. über P_2O_5 getrocknet.

$C_{28}H_{22}BNO_2$	Ber.:	C 80,98	H 5,34	N 3,29
(415,3)	Gef.:	C 81,44	H 5,49	N 3,28

Darstellung von Hydroxydiphenylboran (8) aus Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester (23) [10]

0,225 g (0,001 Mol) des Esters wurden mit 5 ml 20proz. Perchlorsäure hydrolysiert, die freigesetzte Säure mit Äther extrahiert und die vereinigten Ätherauszüge mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen der Ätherphase über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. schonend abgezogen, ohne dabei zu erwärmen. Hydroxydiphenylboran blieb als Öl zurück und wurde sofort in wenig Äthanol aufgenommen und weiter umgesetzt.

Tetraphenyldiboroxid (9) aus Tetraphenylbor-Natrium

Die Darstellung erfolgte prinzipiell nach [9].
Allerdings wurde von der dort angewandten Wasserdampfdestillation abgesehen, da die Ausbeute im Verhältnis zum Arbeitsaufwand dadurch nur unwesentlich erhöht wurde.

Ausbeute ohne Wasserdampfdestillation: 68 % d. Th.
Ausbeute Lit.: 76 % d. Th.
Schmp. (Mettler FP 1): 119 °
Schmp. Lit. [9]: 116 - 118 °
Die Substanz war dc einheitlich; Rf 0,8 (Fließmittel IV)

$C_{24}H_{20}B_2O$	Ber.:	C 83,30	H 5,83	B 6,25
(346,1)	Gef.:	C 83,25	H 5,92	B 5,84

Darstellung von [2-Hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]-[2-diphenyl-boryloxy-naphthyl-(1)-methyl]-amin (10)
aus 1 und Hydroxydiphenylboran (8) bei Raumtemperatur

3,38 g (0,015 Mol) Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester (23) wurden hydrolysiert. Das erhaltene Hydroxydiphenylboran wurde mit 1,65 g (0,005 Mol) N.N-Bis-[2-hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]amin (1) in 50 ml Äthanol bei Raumtemperatur umgesetzt, wobei 1 in Lösung ging. Der Ansatz wurde 2 Stunden magnetisch gerührt und dann i. Vak. schonend auf etwa 30 ml eingeengt. Über Nacht erfolgte Kristallisation. Das Produkt war borhaltig und wurde aus absol. Äthanol umkristallisiert, ohne dabei lange zu erhitzen. Man erhielt sehr feine, farblose, dc einheitliche Nadeln.

Ausbeute: 1,2 g (50 % d. Th.)
Rf 0,53 (Fließmittel V)
Schmp. (Linström): 158 °
Zur Elementaranalyse wurde bei 80 ° i. Hochvak. getrocknet.

$C_{34}H_{28}BNO_2$	Ber.:	C 82,77	H 5,72	N 2,84
(493,4)	Gef.:	C 82,67	H 5,87	N 2,80

Darstellung von [2-Hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]-[2-diphenyl-boryloxy-naphthyl-(1)-methyl]-amin (10)
aus dem Phenolamin 1 und Tetraphenyldiboroxid (9) bei Raumtemperatur

Zur Lösung von 0,70 g (0,002 Mol) Tetraphenyldiboroxid in 30 ml 99proz. Äthanol wurden 1,32 g (0,004 Mol) N.N-Bis-[2-hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]amin (1) gegeben und bei Raumtemperatur magnetisch gerührt. Innerhalb weniger Minuten fiel ein farbloses, sehr voluminöses Produkt an. Nach Einstellen des Reaktionsgefäßes in ein

Wasserbad von 50 °C wurde noch 4 Stunden gerührt. Nach Abkühlen wurde ein sehr feinkristallines Produkt abgesaugt, welches sich gut aus absol. Äthanol umkristallisieren ließ. Dabei war langes Erhitzen der Substanz zu vermeiden. Im Reaktionsprodukt wurde Bor als Borsäuremethylester nachgewiesen. Die Verbindung war dc einheitlich, Rf 0,53 (Fließmittel V).

Ausbeute: 1,6 g (100 % d.Th.)
Schmp. (Linström): 153 °C
Zur Elementaranalyse wurde bei 50 °C i. Hochvak. getrocknet.

$C_{34}H_{28}BNO_2$	Ber.:	C 82,77	H 5,72	B 2,19	N 2,84
(493,4)	Gef.:	C 82,54	H 5,73	B 2,15	N 2,75

Darstellung von 2-Diphenylboryloxy-1-aminomethyl-naphthalin (11) aus dem Phenolamin 1 und Tetraphenyldiboroxid

In die Lösung von 0,35 g (0,001 Mol) Tetraphenyldiboroxid (9) in 30 ml 99proz. Äthanol wurden 0,60 g (0,002 Mol) N.N-Bis-[2-hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]amin (1) eingetragen. Der klare, farblose Ansatz wurde 4 Stunden unter Rückfluß bei Siedetemperatur gehalten. Anschließend wurde die gelbe Lösung i. Vak. bis zur beginnenden Kristallisation eingeengt. Das Reaktionsprodukt war borhaltig und fiel in farblosen Nadeln an. Aus absol. Äthanol wurde umkristallisiert. Die Verbindung war dc einheitlich, Rf 0,62 (Fließmittel V).

Ausbeute: 0,50 g (74 % d.Th.)
Schmp. (Linström): 220 °C
Zur Elementaranalyse wurde bei 50 °C i. Hochvak. getrocknet.

$C_{23}H_{20}BNO$	Ber.:	C 81,92	H 5,98	B 3,21	N 4,14
(337,2)	Gef.:	C 81,96	H 5,79	B 3,18	N 4,09

MS: Molekülpeak bei 337

Thermische Zersetzung von 10

0,5 g [2-Hydroxy-naphthyl-(1)-methyl] - [2-diphenylboryloxy-naphthyl-(1)-methyl]-amin (10) wurden in 30 ml 99proz. Äthanol unter Rückfluß gekocht, dabei trat Zersetzung ein. In stündlichen Abständen wurde in Fließmittel V chromatographiert. Nach 5 Stunden waren von 10 nur noch Spuren nachzuweisen. Als Hauptzersetzungsprodukte lagen zwei Substanzen mit Rf 0,62 und Rf 0,82 vor.

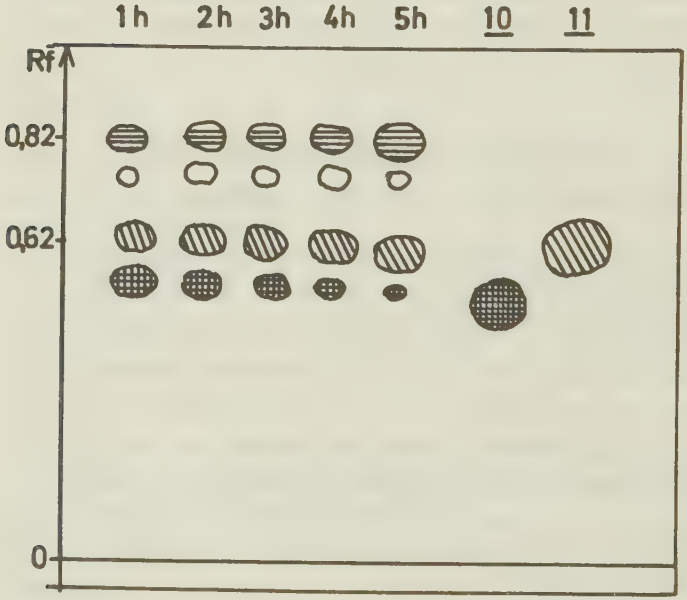


Abb. 12: DC der Zersetzung von 10 in Äthanol

Charakterisierung und Isolierung der Spaltprodukte

Aus dem i. Vak. eingeengten Zersetzungsansatz konnte das Spaltprodukt mit Rf 0,62 durch Petroläther Sdp. 40 ^{o} quantitativ gefällt werden. Die Substanz war borhaltig und wurde aus absol. Äthanol umkristallisiert, farblose Nadeln vom Schmp. (Linström): 220 ^{o}. Ausbeute: 0,30 g.

Durch Elementaranalyse, IR-Spektrum in KBr, NMR-Spektrum in CD_3CN und Massenspektrum wurde diese Substanz als identisch mit 11 erkannt.

$C_{23}H_{20}BNO$	Ber.:	C 81,92	H 5,98	B 3,21	N 4,14
(337,2)	Gef.:	C 81,84	H 6,09	B 3,19	N 4,04

Die nach dem Ausfällen von 11 verbliebene zitronengelbe Lösung enthielt das Produkt mit Rf 0,82 (Fließmittel V) als Hauptbestandteil. Bei Stehenlassen der Lösung traten schon nach 2 Stunden verschiedene Zersetzungsprodukte mit geringeren Rf-Werten auf. Die Verbindung mit Rf 0,82 wurde säulenchromatographisch dc einheitlich gewonnen.

Säule: Länge: 5 cm
Durchmesser: 2 cm
Sorbens: Kieselgel zur Säulenchromatographie "Merck", Korngröße 0,063 - 0,2 mm
Extraktionsmittel: Aceton/Petroläther Sdp. 40 ^{o} 3 + 7 Vol. Teile

Ausbeute: 0,14 g farblose, ölige Substanz.

IR-Spektrum ($CHCl_3$):

Eine intensive Bande bei 1110 cm^{-1} (C-O-Valenzschwingung) wies auf einen aliphatischen Äther hin.

Massenspektrum:

Als größte Masse wurde m/e 202 registriert. Der Fragmentierung zufolge (siehe Theoretischer Teil) handelte es sich bei dieser Substanz um 1-Äthoxy-naphthol-(2), $C_{13}H_{14}O_2$ (202,3)

Darstellung von 1-(2,2-Dibenzoyläthyl)naphthol-(2) (17) als Vergleichssubstanz:

Die Verbindung wurde nach Vorschrift [13] erhalten.
Schmp. (Mettler FP 1): 121 °
Schmp. Lit. [13]: 121 - 121,5 °
$C_{26}H_{20}O_3$ dc einheitlich, Rf 0,65 (Fließmittel VIII)
(380,3)
MS: $M^+ = 380$

Darstellung von 1-(2,2-Dibenzoyläthyl)naphthol-(2) als Additionsprodukt 17:

0,49 g (0,001 Mol) [2-Hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]-[2-diphenylboryloxy-naphthyl-(1)-methyl]-amin (10) wurden unter Zusatz von 0,23 g (0,001 Mol) Dibenzoylmethan (15) in 25 ml 99proz. Äthanol der thermischen Zersetzung unterworfen. Nach wenigen Minuten war alle Substanz gelöst und der Ansatz zitronengelb gefärbt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden unter Rückfluß bei Siedetemperatur gehalten. Das anschließend angefertigte Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel VIII) zeigte neben der Substanz 11 das erwartete Additionsprodukt 17 mit Rf 0,65 an. Letzteres wurde stark überlagert von einem intensiv gelbgefärbten Nebenprodukt mit Rf 0,63. Nach quantitativer Fällung von 2-Diphenylboryloxy-1-aminomethylnaphthalin (11) durch Petroläther Sdp. 40 ° lieferte die gelbe Lö-

sung nach Einengen i. Vak. die Produkte mit Rf 0,65 und Rf 0,63 als Kristallgemisch, in welchem Bor qualitativ nachgewiesen wurde. Beide Substanzen waren gleich gut löslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln. Durch Umkristallisieren aus 99proz. Äthanol unter Zusatz von Diisopropyläther wurde das Additionsprodukt 17 dc rein erhalten; farblose Nadeln, in denen Bor nicht mehr nachweisbar war.

Schmp. (Mettler FP 1): 121 °

Schmp. Lit. [13] für 1-(2,2-Dibenzoyläthyl)naphthol-(2): 121 - 121,5 °

Entsprechend $C_{26}H_{20}O_3$ (380,3) lieferte das MS: M^+ = 380.

Das IR-Spektrum in KBr und das NMR-Spektrum in $DCCl_3$ des Additionsprodukts 17 waren deckungsgleich mit denen der Vergleichssubstanz [13].

Darstellung des borhaltigen Kondensationsproduktes 18

0,17 g (0,0005 Mol) Tetraphenyldiboroxid und 0,23 g (0,001 Mol) Dibenzoylmethan wurden in 25 ml 99proz. Äthanol bei Raumtemperatur gelöst. Sofort trat intensive Gelbfärbung und Fällung einer gelben Substanz ein. Nach 2 Stunden Stehenlassen bei Raumtemperatur war quantitative Umsetzung erfolgt. Das leuchtend gelbe Reaktionsprodukt war leicht löslich in Chloroform und Methylenchlorid und wurde aus Äthanol umkristallisiert. Die Substanz war borhaltig - Bor wurde als Borsäuremethylester nachgewiesen - und dc einheitlich. Rf 0,63 (Fließmittel VIII).

Ausbeute: 0,39 g (100 % d. Th.)

Schmp. (Linström): 228 - 230 °

Schmp. (Mettler FP 1): 230 °

$C_{27}H_{21}BO_2$	Ber.:	C 83,52	H 5,71
(388,3)	Gef.:	C 83,54	H 5,25

MS: M^+ = 388, base peak bei m/e 105.

Ausgehend von Dibenzoylmethan und Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester wird nach [37] dasselbe Produkt erhalten.
Schmp. Lit. [37]: 227 °

Darstellung von 1-(Morpholinomethyl)naphthol-(2) als Additionsprodukt 16

0,30 g (0,0006 Mol) [2-Hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]-[2-diphenylboryloxy-naphthyl-(1)-methyl]-amin (10) wurden mit 0,052 g (0,0006 Mol) frisch destilliertem Morpholin in 25 ml 99proz. Äthanol der thermischen Zersetzung unterworfen. Der Ansatz wurde 2 Stunden unter Rückfluß bei Siedetemperatur gehalten. Danach zeigte das DC (Fließmittel VIII) vollständige Umsetzung an. Mit Rf 0,58 war das Spaltprodukt 11, mit Rf 0,40 das erwartete Additionsprodukt 1-(Morpholinomethyl)naphthol-(2) (16) nachweisbar.

Da nach Einengen i. Vak. keine Kristallisation zu erreichen war und bei diesem Ansatz die Trennung beider Reaktionsprodukte durch Petroläther nicht möglich war, wurde das Gemisch präparativ dc getrennt (Fließmittel VIII). Die Fraktionen wurden von den Folien abgehoben und am Soxhlet erschöpfend extrahiert:

1) Die Fraktion mit Rf 0,58 wurde mit Methylenchlorid extrahiert und lieferte das Spaltprodukt 11.
Schmp. (Linström): 220 °
Das IR-Spektrum in KBr war deckungsgleich mit dem von 2-Diphenylboryloxy-1-aminomethyl-naphthalin (11) aus der thermischen Zersetzung von 10 mit Dibenzoylmethan.

$C_{23}H_{20}BNO$ (337,2) MS: $M^+ = 337$

37) Joana Bally, A. Arsene, Maria Bacescu-Roman u. A. T. Balaban Tetrahedron Lett. 44, 3929 (1965)

2) Die Fraktion mit Rf 0,40 wurde mit getrocknetem Äther extrahiert und ergab das Additionsprodukt 1-(Morpholinomethyl)naphthol-(2) (16).
Schmp. (Mettler FP 1): 115 °
Schmp. Lit. [13] für 1-(Morpholinomethyl)naphthol-(2): 114 - 115,5 °

$C_{15}H_{17}NO_2$ MS: $M^+ = 243$
(243,3)

C) REAKTIONEN VON 1-[3.4-DIHYDRO-2H-NAPHTH[1.2-e][1.3] OXAZINYL-(2)-METHYL]-NAPHTHOL-(2) (4) MIT HYDROXYDIPHENYLBORAN UND TETRAPHENYLDIBOROXID

Darstellung von [2-Hydroxy-naphthyl-(1)-methyl]-[2-diphenyl-boryloxy-naphthyl-(1)-methyl]-amin (10)

a)

Aus 1,13 g (0,005 Mol) Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester (23) wurde Hydroxydiphenylboran gewonnen und mit 0,68 g (0,002 Mol) 1-[3.4-Dihydro-2H-naphth[1.2-e][1.3]oxazinyl-(2)-methyl]-naphthol-(2) (4) in 40 ml 99proz. Äthanol bei Raumtemperatur unter zweistündigem magnetischen Rühren umgesetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß noch 1 Stunde in ein Wasserbad von 50 °C eingestellt. Beim schonenden Einengen des Ansatzes i. Vak. fielen farblose, feine Kristallnadeln an. Das Reaktionsprodukt war borhaltig und wurde aus 99proz. Äthanol umkristallisiert. Dabei wurde nur gelinde erhitzt.

Ausbeute: 1,0 g (100 % d. Th.)
Die Substanz war dc einheitlich, Rf 0,53 (Fließmittel V).
Schmp. (Linström): 163 - 168 °C
Schmp. (Mettler FP 1): 164 °C

$C_{34}H_{24}BNO_2$	Ber.:	C 82,77	H 5,72	B 2,19	N 2,84
(493,4)	Gef.:	C 82,21	H 5,80	B 2,98	N 2,90

Das NMR-Spektrum in Dioxan-D_8 entsprach weitgehend dem der Verbindung 10, die aus dem Phenolamin 1 und Hydroxydiphenylboran bei Raumtemperatur dargestellt wurde.
Die IR-Spektren beider Substanzen in KBr waren deckungsgleich.

b)

0,68 g (0,002 Mol) 1-[3.4-Dihydro-2H-naphth[1.2-e][1.3]oxazinyl-(2)-methyl]-naphthol-(2) (4) und 0,35 g (0,001 Mol) Tetraphenyldiboroxid (9) wurden in 40 ml Methylenchlorid gelöst und 22 Stunden bei Raumtemperatur magnetisch gerührt. Nach Einengen i. Vak. wurde das Reaktionsprodukt mit Petroläther (Sdp. 40 °) gefällt. Zur Reinigung von Tetraphenyldiboroxid wurde das rohe Produkt mit Petroläther (Sdp. 40 °) gewaschen. Bor wurde im Umsetzungsprodukt als Borsäuremethylester nachgewiesen. Es wurde mehrfach aus 99proz. Äthanol umkristallisiert.

Rf 0,53 (Fließmittel V).
Ausbeute: 0,95 g (96 % d. Th.)
Schmp. (Mettler FP 1): 164,3 °
$C_{34}H_{24}BNO_2$ (493,4)

Das IR-Spektrum in KBr und das NMR-Spektrum in Dioxan-D_8 waren deckungsgleich mit denen der Substanz, die aus dem Phenolamin 1 mit Tetraphenyldiboroxid erhalten wurde.

Darstellung von 2-Diphenylboryloxy-1-aminomethyl-naphthalin (11) ausgehend von 1-[3.4-Dihydro-2H-naphth[1.2-e][1.3]oxazinyl-(2)-methyl]-naphthol-(2) (4)

a) mit Hydroxydiphenylboran

1,37 g (0,004 Mol) 1-[3.4-Dihydro-2H-naphth[1.2-e][1.3]oxazinyl-(2)-methyl]-naphthol-(2) (4) wurden mit dem aus 2,25 g (0,01 Mol) Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester gewonnenen Hydroxydiphenylboran in 30 ml 99proz. Äthanol gelöst und im Wasserbad von 90 ° unter Rückfluß gekocht. Nach 2 Stunden waren die Ausgangssubstanzen nur noch schwach nachweisbar. Es wurde i. Vak. bis zur beginnenden Kri-

stallisation eingeengt. Das borhaltige Reaktionsprodukt wurde aus absol. Äthanol umkristallisiert. Die Substanz war dc einheitlich, Rf 0,32 (Fließmittel IV), Rf 0,62 (Fließmittel V).

Schmp. (Mettler FP 1): 239 °
Schmp. (Linström): 223 °

$C_{23}H_{20}BNO$	Ber.:	C 81,92	H 5,98	B 3,21	N 4,14
(337,2)	Gef.:	C 81,72	H 6,24	B 2,98	N 4,14

MS: Molekularpeak bei m/e 337

b) mit Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester

0,68 g (0,002 Mol) 1-[3.4-Dihydro-2H-naphth[1.2-e][1.3]oxazinyl-(2)-methyl]-naphthol-(2) (4) wurden mit 0,45 g (0,002 Mol) Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester (23) in 40 ml 99proz. Äthanol im Wasserbad von 50 ° 2 Stunden unter Rückfluß magnetisch gerührt. Bei Einengen des Ansatzes i. Vak. fiel eine kristalline, borhaltige Substanz an. Das Reaktionsprodukt wurde wiederholt aus 99proz. Äthanol umkristallisiert.

Rf 0,33 (Fließmittel IV)
Rf 0,62 (Fließmittel V)
Ausbeute: 0,40 g (60 % d. Th.)
Schmp. (Linström): 226 °
Schmp. (Mettler FP 1): 240 °
Zur Analyse wurde bei 50 ° i. Hochvak. getrocknet:

$C_{23}H_{20}BNO$	Ber.:	C 81,92	H 5,98	B 3,21	N 4,14
(337,2)	Gef.:	C 81,79	H 5,88	B 3,15	N 4,15

MS: Molekularpeak bei m/e 337

c) mit Tetraphenyldiboroxid

0,68 g (0,002 Mol) 1-[3.4-Dihydroxy-2H-naphth[1.2-e][1.3]oxazinyl-(2)-methyl]-naphthol-(2) (4) und 0,35 g (0,001 Mol) Tetraphenyldiboroxid wurden in 99proz. Äthanol 4 Stunden im Wasserbad von 90 °C unter Rückfluß gehalten. Nach Einengen i. Vak. wurde ein borhaltiges, farbloses Produkt erhalten, das wiederholt aus 99proz. Äthanol umkristallisiert wurde.

Die Substanz war dc einheitlich: Rf 0,33 (Fließmittel IV)
Rf 0,62 (Fließmittel V).

Ausbeute: 0,24 g (36 % d. Th.)

Schmp. (Linström): 222 °C

Zur Analyse wurde bei 50 °C i. Hochvak. getrocknet.

$C_{23}H_{20}BNO$	Ber.:	C 81,92	H 5,98	B 3,21	N 4,14
(337,2)	Gef.:	C 82,21	H 6,13	B 3,20	N 4,12

MS: Molekularpeak bei m/e 337

Die nach a) b) und c) dargestellten Substanzen lieferten identische IR-Spektren in KBr und auch die NMR-Spektren in Acetonitril-D_3 waren deckungsgleich.

D) HYDROXYDIPHENYLBORAN-2-AMINOÄTHYLESTER ALS AMINKOMPONENTE IN MANNICHREAKTIONEN

1) Darstellung von 1-[(2-Diphenylboryloxy-äthylamino)-methyl]-naphthol-(2) (24)

Methode a):

1,44 g (0,01 Mol) 2-Naphthol
0,86 g (0,01 Mol) Formaldehydlösung
0,68 g (0,01 Mol) konz. Ammoniak und
2,25 g (0,01 Mol) Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester
wurden in 30 ml 99proz. Äthanol unter magnetischem Rühren bei Raumtemperatur gelöst und anschließend 2 Stunden unter Rückfluß bei Siedetemperatur gehalten. Aus dem i. Vak. eingeengten Ansatz wurde nach Kühlen ein borhaltiges, farbloses Produkt isoliert, das aus Äthanol umkristallisiert wurde. Die Substanz zersetzte sich beim Chromatographieren auf Kieselgelfolien. Rf 0,25 (Fließmittel IV), Schwanzbildung vom Start an.

Ausbeute: 2,6 g (69 % d. Th.)
Schmp. (Mettler FP 1): 168 °

$C_{25}H_{24}BNO_2$	Ber.:	C 78,75	H 6,34	B 2,84	N 3,67
(381,3)	Gef.:	C 78,65	H 6,31	B 2,93	N 3,61

Methode b):

2,9 g (0,02 Mol) 2-Naphthol
1,7 g (0,02 Mol) Formaldehydlösung und
4,5 g (0,02 Mol) Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester
wurden in 40 ml 99proz. Äthanol 2 Stunden unter Rückfluß bei Siedetemperatur gehalten. Aus dem i. Vak. eingeengten Ansatz wurde ein farbloses, borhaltiges Produkt erhalten, das aus Äthanol umkristallisiert wurde. Beim Chromatographieren auf Kieselgelfolien Schwanz-

bildung vom Start an. Rf 0,25 (Fließmittel IV)

Ausbeute: 6,2 g (82 % d. Th.)

Schmp. (Mettler FP 1): 167 °

$C_{25}H_{24}BNO_2$	Ber.:	C 78,75	H 6,34	B 2,84	N 3,67
(381,3)	Gef.:	C 78,99	H 6,33	B 2,91	N 3,65

IR-, NMR- und Massenspektren der nach 1 a) und nach 1 b) dargestellten Substanzen waren identisch.

Die NMM-Spektren wurden in CD_3CN aufgenommen.

2) Darstellung von 2-[(2-Diphenylboryloxy-äthylamino)-methyl]-4-methylphenol (25)

a) Reaktion in Äthanol bei erhöhter Temperatur

1,08 g (0,01 Mol) 4-Methylphenol

0,86 g (0,01 Mol) Formaldehydlösung und

2,25 g (0,01 Mol) Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester

wurden in 30 ml 99proz. Äthanol 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach mehreren Tagen konnte aus dem eingeengten Ansatz eine borhaltige, farblose Substanz gewonnen werden, die aus Äthanol umkristallisiert wurde. Das Produkt war dc einheitlich, Rf 0,7 (Fließmittel II).

Ausbeute: 1,3 g (38 % d. Th.)

Schmp. (Linström): 183 - 185 °

$C_{22}H_{24}BNO_2$	Ber.:	C 76,53	H 7,01	B 3,13	N 4,06
(345,3)	Gef.:	C 76,22	H 7,24	B 3,21	N 4,03

b) Reaktion in Benzol

0,86 g (0,01 Mol) Formaldehydlösung und 2,25 g (0,01 Mol) Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester wurden bei Raumtemperatur in was-

serfreiem Benzol magnetisch gerührt. Nach Zusatz von 1,08 g (0,01 Mol) 4-Methylphenol trat innerhalb von 10 Minuten vollständige Lösung ein. Das Kondensationswasser wurde am Rotationsverdampfer i. Vak. abgezogen und die Lösung gekühlt. Nach mehreren Tagen konnte aus dem Ansatz durch Aufgeben von trockenem Äther eine farblose, borhaltige Substanz gefällt werden. Das Produkt wurde aus Äthanol umkristallisiert.
DC einheitlich, Rf 0,7 (Fließmittel II).

Ausbeute: 0,65 g (19 % d. Th.)
Schmp. (Linström): 183 - 185 °
Das IR-Spektrum in KBr war deckungsgleich mit dem der nach a) dargestellten Substanz.

c) Reaktion in Äthanol bei Raumtemperatur

1,08 g (0,01 Mol) 4-Methylphenol
0,86 g (0,01 Mol) Formaldehydlösung und
2,25 g (0,01 Mol) Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester wurden in 30 ml 99proz. Äthanol 24 Stunden bei Raumtemperatur magnetisch gerührt. Der Ansatz wurde dann verschlossen und bei Raumtemperatur im Dunkeln aufbewahrt. Nach 7 Wochen waren farblose, schöngeformte Nadeln entstanden. Die Substanz war borhaltig und wurde aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,60 g (17 % d. Th.)
Schmp., DC und IR-Spektrum in KBr dieser Substanz waren übereinstimmend mit den Daten der Produkte nach a) und b).

3) Darstellung von N. N-Bis-[phthalimidomethyl]aminoäthanol (1)
Substanz 27

a) 1,47 g (0,01 Mol) Phthalimid
0,86 g (0,01 Mol) Formaldehydlösung und
2,25 g (0,01 Mol) Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester wurden 3 Stunden in 30 ml 99proz. Äthanol unter Rückfluß bei Siedetemperatur gehalten. Das DC +) zeigte danach zwei Reaktionsprodukte mit Rf 0,1 und Rf 0,50 (Fließmittel IV) an. Nach Einengen i. Vak. und Kühlen wurde ein farbloses Produkt isoliert, das nicht borhaltig war. Nach Umkristallisieren aus Äthanol lange Nadeln, Rf 0,1 (Fließmittel IV).

Ausbeute: 1,1 g (58 % d. Th.)
Schmp. (Mettler FP 1): 142 °

$C_{20}H_{17}N_3O_5$	Ber.:	C 63,32	H 4,52	N 11,08
(379,4)	Gef.:	C 63,32	H 4,62	N 11,09

Aufarbeitung der Mutterlauge

In der Mutterlauge dieser Verbindung wurde eine borhaltige Substanz als Borsäuremethylester nachgewiesen. Da keine Kristallisation zu erzielen war, wurde die Lösung weitgehend eingeengt, in wenig Methylenchlorid aufgenommen und die borhaltige Substanz über eine Säule abgetrennt.

Säule: Länge: 20 cm
Durchmesser: 3,5 cm
Sorbens: Kieselgel zur Säulenchromatographie "Merck"
Korngröße 0,063 - 0,2 mm
Extraktionsmittel: Methylenchlorid/Petroläther 7 + 3 Vol. Teile

Die dc reinen Fraktionen wurden vereinigt, das Lösungsmittel i. Vak. schonend abgezogen und der ölige Rückstand über P_2O_5 im Vak. Exsiccator mehrere Tage lang getrocknet.

+) Es wurden DC-Alufolien der Fa. "Woelm", 20 x 20 cm, Kieselgel F 254/366 verwendet.

Dabei entstanden feine, farblose Nadeln, die aber bei Berührung durch den Spatel zerflossen. Die Substanz erinnerte im Geruch stark an Tetraphenyldiboroxid. Das IR-Spektrum in Chloroform war deckungsgleich mit dem von Tetraphenyldiboroxid.

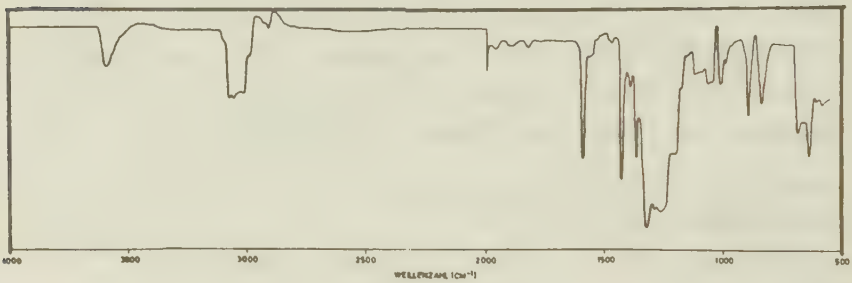


Abb. 13: IR-Spektrum der über die Säule gewonnenen Substanz in $CHCl_3$

b) Reaktion unter Zusatz von Triäthylamin

1,47 g (0,01 Mol) Phthalimid wurden in 30 ml 99proz. Äthanol bei Raumtemperatur gelöst, die Lösung zeigte einen pH-Wert von 5 an. Durch Zusatz von 0,10 g (0,01 Mol) ergab sich der pH-Wert von 7. Dann erst wurden 0,86 g (0,01 Mol) Formaldehydlösung und 2,25 g (0,01 Mol) Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester hinzugefügt, wodurch der Ansatz auf den pH-Wert von 6 - 7 eingestellt wurde. Anschließend wurde 3 Stunden unter Rückfluß bei Siedetemperatur gehalten. Aus dem eingeengten, gekühlten Ansatz kristallisierte wiederum nur das borfreie Produkt aus, das in allen Eigenschaften mit der nach 3 a) dargestellten Substanz übereinstimmte.

Ausbeute: 1,5 g (79 % d. Th.)

Versuch der Cyclisierung von 27 zum Borkomplex

0,76 g (0,002 Mol) N. N-Bis-[phthalimidomethyl]aminoäthanol(1) (27) und 0,346 g (0,001 Mol) Tetraphenyldiboroxid wurden bei Raumtemperatur in 30 ml 99proz. Äthanol umgesetzt und magnetisch gerührt. Es trat keine Cyclisierung ein, dc waren nur die Ausgangssubstanzen nachweisbar.

Darstellung von 2-Diphenylboryloxy-1-aminomethyl-naphthalin (11) durch Mannichreaktion

0,72 g (0,005 Mol) 2-Naphthol
0,43 g (0,005 Mol) Formaldehydlösung
0,34 g (0,005 Mol) konz. Ammoniak und
0,86 g (0,0025 Mol) Tetraphenyldiboroxid
wurden in 40 ml 99proz. Äthanol 3 Stunden bei gelindem Sieden gehalten. Das Reaktionsgemisch war etwas gelb gefärbt und zeigte einen pH-Wert von 6. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. fast vollständig abgezogen und das borhaltige Reaktionsprodukt mit Petroläther Sdp. 40 ^{o} ausgefällt. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man farblose Nadeln, dc einheitlich Rf 0,62 (Fließmittel V).

Ausbeute: 0,9 g (54 % d. Th.)
Schmp. (Mettler FP 1): 233 ^{o}

$C_{23}H_{20}BNO_2$	Ber.:	C 81,92	H 5,98	N 4,14
(337,2)	Gef.:	C 81,64	H 5,92	N 4,11

MS: M^+ = 337

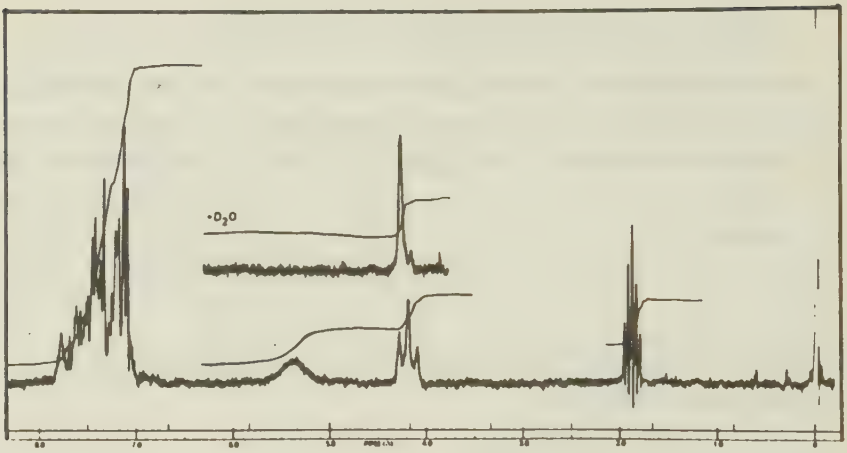


Abb. 14: NMR-Spektrum von 2-Diphenylboryloxy-1-aminomethyl-naphthalin (11) in CD_3CN

Darstellung von 2-[(2-Diphenylboryloxy-äthylamino)-methyl]-4-tert.-butylphenol (29)

1,05 g (0,01 Mol) 4-tert.-Butylphenol
0,86 g (0,01 Mol) Formaldehydlösung und
2,25 g (0,01 Mol) Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester
wurden in 50 ml 99proz. Äthanol unter Rückfluß und magnetischem Rühren 3 Stunden im Ölbad von 110 - 120 °C erhitzt. Aus dem i. Vak. eingeengten, gekühlten Ansatz konnte nach mehreren Tagen eine borhaltige Substanz gewonnen werden, die aus Äthanol umkristallisiert wurde. Das Produkt war dc einheitlich, Rf 0,60 (Fließmittel IX).

Ausbeute: 0,97 g (25 % d. Th.)
Schmp. (Mettler FP 1): 181 °C

$C_{25}H_{30}BNO_2$	Ber.:	C 77,63	H 7,81	B 2,79	N 3,62
(387,4)	Gef.:	C 77,62	H 8,03	B 2,95	N 3,65

MS: M^+ = 387

Verbindungen der Struktur 32

Darstellung der 2-R^1-4-R^2-6-phenyl-8. 9. 10. 11-tetrahydro-benzo[h] [1. 3. 6. 2]dioxazaboronine

a) 1, 64 g (0, 01 Mol) 2-Methyl-4-tert. -butylphenol
0, 86 g (0, 01 Mol) Formaldehydlösung und
2, 25 g (0, 01 Mol) Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester

wurden in 30 ml 99proz. Äthanol zunächst 3 Stunden unter magnetischem Rühren und Rückfluß im Ölbad von 120 °C erhitzt. Im DC (Fließmittel IV) waren danach nur die Ausgangssubstanzen mit starker Schwanzbildung, aber kein deutliches Reaktionsprodukt zu erkennen. Daher wurde der Ansatz anschließend in einer Heizpilzhaube bei höchster Einstellung des Relais' weiter unter Rückfluß erhitzt. Nach jeweils 3 Stunden wurde der Ansatz dc kontrolliert. Als nach insgesamt 15 stündigem Erhitzen Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester nur noch in schwacher Konzentration nachweisbar war, wurde die Reaktion abgebrochen, die hellbraune Lösung i. Vak. eingeengt und dann gut gekühlt. Nach mehreren Tagen ließ sich ein borhaltiges, farbloses Produkt gewinnen, welches aus Äthanol umkristallisiert wurde.

Die Substanz war dc einheitlich, Rf 0, 55 (Fließmittel IX)
Rf 0, 10 (Fließmittel IV)

Ausbeute: 1, 3 g (40 % d. Th.)
Schmp. (Mettler FP 1): 231 °C

2-tert. -Butyl-4-methyl-6-phenyl-8. 9. 10. 11-tetrahydro-benzo[h] [1. 3. 6. 2]dioxazaboronin

$C_{20}H_{26}BNO_2$	Ber.:	C 74, 31	H 8, 11	B 3, 35	N 4, 33
(323, 3)	Gef.:	C 73, 89	H 8, 34	B 3, 24	N 4, 36

MS: M^+ = 323

Ausgehend von b) 2-tert.-Butyl-4-methylphenol und von
c) 2-Methyl-4-tert.-hexylphenol resultierten nach dieser Darstellungsmethode die entsprechend substituierten Verbindungen:

b) 2-Methyl-4-tert.-butyl-6-phenyl-8.9.10.11-tetrahydro-benzo[b][1.3.6.2]dioxazaboronin

Ausbeute: 0,9 g (23 % d. Th.)
Schmp. (Mettler FP 1): 256 °
DC einheitlich, Rf 0,20 (Fließmittel IV)

$C_{20}H_{26}BNO_2$ (323,3)

Ber.:	C 74,31	H 8,11	B 3,35	N 4,33
Gef.:	C 74,28	H 7,90	B 3,40	N 4,47

MS: M^+ = 323

c) 2-tert.-Hexyl-4-methyl-6-phenyl-8.9.10.11-tetrahydro-benzo[b][1.3.6.2]dioxazaboronin

Ausbeute: 1,5 g (43 % d. Th.)
Schmp. (Mettler FP 1): 211 °
DC einheitlich, Rf 0,35 (Fließmittel IV)

$C_{22}H_{30}BNO_2$ (351,3)

Zur Analyse wurde bei 50 °i. Hochvak. getrocknet.

Ber.:	C 75,22	H 8,61	B 3,08	N 3,99
Gef.:	C 75,63	H 8,39	B 3,05	N 4,04

MS: M^+ = 351

Von den Substanzen des Verbindungstyps 32 wurden die NMR-Spektren in DMSO-D_6 aufgenommen.

Darstellung von 2-tert.-Butyl-6-phenyl-8.9.10.11-tetrahydro-benzo[h][1.3.6.2]dioxazaboronin (34)

a) 1,05 g (0,01 Mol) 4-tert.-Butylphenol
0,86 g (0,01 Mol) Formaldehydlösung und
2,25 g (0,01 Mol) Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester
wurden in 30 ml 99proz. Äthanol in der Heizpilzhaube bei höchster Einstellung des Relais' unter Rückfluß erhitzt. Als nach 14-stündigem Erhitzen Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester nur noch in schwacher Konzentration dc (Fließmittel IV) nachweisbar war, wurde die Reaktion abgebrochen. Der Ansatz wurde i. Vak. eingeengt und dann gekühlt. Aus der braunen Lösung kristallisierte nach wenigen Stunden eine borhaltige, farblose Substanz aus. Am nächsten Tag wurde das Produkt gesammelt und aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,60 g (20 % d. Th.)
Schmp. (Mettler FP 1): 290 °C Zers.

$C_{19}H_{24}BNO_2$	Ber.:	C 73,80	H 7,82	B 3,50	N 4,53
(309,2)	Gef.:	C 74,37	H 8,17	B 3,63	N 4,60

MS: $M^+ = 309$

b) 0,9 g (0,004 Mol) [(2-Hydroxy-5-tert.-butyl-phenyl)-methyl]-aminoäthanol(1) (33) [26] und
0,5 g (0,004 Mol) Dihydroxyphenylboran wurden in 60 ml wasserfreiem Benzol 6 Stunden am Wasserabscheider erhitzt. Der Ansatz wurde dabei magnetisch gerührt und befand sich in einem Ölbad von 110 - 120 °C. Nach dem Abkühlen wurde das ausgefallene Produkt gesammelt. Die Substanz war borhaltig und wurde aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,23 g (100 % d. Th.)
Schmp. (Mettler FP 1): 290 °C Zers.

$C_{19}H_{24}BNO_2$	Ber.:	C 73,80	H 7,82	B 3,50	N 4,53
(309,3)	Gef.:	C 74,22	H 7,74	B 3,42	N 4,53

MS: $M^+ = 309$

Darstellung von 2-[(2-Diphenylboryloxy-äthylamino)-methyl]-4-tert.-butylphenol (29) bei Raumtemperatur

1,79 g (0,008 Mol) [(2-Hydroxy-5-tert.-butyl-phenyl)-methyl]-aminoäthanol(1) (33) wurden bei Raumtemperatur unter magnetischem Rühren in 40 ml absol. Äthanol gelöst und mit der Lösung von 1,38 g (0,004 Mol) Tetraphenyldiboroxid in 10 ml absol. Äthanol vereinigt. Bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch 6 Stunden magnetisch gerührt, wobei schon eine feine Trübung eintrat. Sodann ließ man den Ansatz 24 Stunden bei Raumtemperatur ruhig stehen. Am nächsten Tag wurde das auskristallisierte Produkt abgesaugt. Die Substanz war borhaltig und farblos.
Aus 99proz. Äthanol wurde umkristallisiert.

Ausbeute: 2,7 g (87 % d. Th.)
Schmp. (Mettler FP 1): 181 °

$C_{25}H_{30}BNO_2$	Ber.:	C 77,53	H 7,81	B 2,79	N 3,62
(387,4)	Gef.:	C 77,86	H 7,79	B 2,95	N 3,61

MS: $M^+ = 387$

Versuche zur Darstellung von 4,6-dialkylsubstituierten 2-[(2-Diphenylboryloxy-äthylamino)-methyl]-phenolen (31)

a)

1,64 g (0,01 Mol) 2-Methyl-4-tert.-butylphenol
0,86 g (0,01 Mol) Formaldehydlösung
0,61 g (0,01 Mol) konz. Ammoniak und
1,73 g (0,005 Mol) Tetraphenyldiboroxid

Die Aminkomponente wurde mit Formaldehydlösung und dem Phenol, ohne ein weiteres Lösungsmittel hinzuzufügen, 1 Stunde magnetisch gerührt, wobei das Reaktionsgefäß in Eiswasser eingestellt wurde. Der Ansatz war milchig-trübe. Nach Zusatz von Tetraphenyldiboroxid - gelöst in 5 ml Äther - wurde das Reaktionsgemisch klar und verfärbte sich orange-rosa. Bei Raumtemperatur wurde weiterhin noch 1 Stunde gerührt, dabei nahm die Lösung hellgelbe Farbe an und eine feine Trübung setzte ein. Zur weiteren Kristallisation wurde in den Kühlschrank eingestellt. Am nächsten Tag ließen sich 0,50 g einer borhaltigen Substanz absaugen.

Das IR-Spektrum zeigte Identität mit Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester an.

Außer dieser Verbindung war dc kein weiteres Reaktionsprodukt nachweisbar.

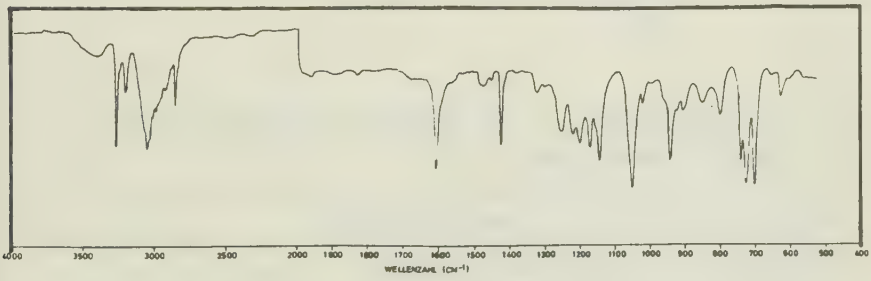


Abb. 15: IR-Spektrum der nach a) erhaltenen borhaltigen Substanz in KBr

b)

Die Umsetzung mit 2-tert.-Butyl-4-methylphenol wurde wie nach a) durchgeführt. Als Reaktionsprodukt entstand ebenfalls nur Hydroxydiphenylboran-2-aminoäthylester, der in geringer Ausbeute isoliert werden konnte.

Versuche zur Darstellung von 3,5-dialkylsubstituierten [(2-Hydroxy-phenyl)-methyl]-aminoäthanolen nach [26]

Aus den nach Literaturvorschrift [26] hergestellten Ansätzen mit

a) 2-Methyl-4-tert.-butylphenol

b) 2-tert.-Butyl-4-methylphenol

c) 2-Methyl-4-tert.-hexylphenol

wurden nicht die der Substanz 33 analogen, entsprechend substituierten Aminoäthanole erhalten. In allen Fällen entstanden viskose, braune Lösungen, die - auch nach mehrmonatigem Stehenlassen im Kühlschrank - dc nur die Ausgangsstoffe anzeigten.

Versuch zur Darstellung von [(2-Hydroxy-3-methyl-5-tert.-butylphenyl)-methyl]-aminoäthanol(1) (35)

4,92 g (0,03 Mol) 2-Methyl-4-tert.-butylphenol

2,58 g (0,03 Mol) Formaldehydlösung und

1,83 g (0,03 Mol) 2-Aminoäthanol-(1)

wurden bei Raumtemperatur, ohne ein weiteres Lösungsmittel hinzuzufügen, miteinander umgesetzt, wobei leichte Erwärmung auftrat. Der Ansatz wurde 3 Tage bei Raumtemperatur, unter Lichtabschluß, verschlossen aufbewahrt. Das dabei entstandene gelbliche Öl wurde vom Kondensationswasser abgetrennt, mit Äther extrahiert, die ver-

einigten Ätherauszüge mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das DC (Fließmittel VI) zeigte 2 Substanzen an, eine mit dem Rf-Wert des eingesetzten Phenols (Rf 0,60), die andere mit Rf 0,45.

Es wurde versucht, Derivate herzustellen:

1) Ein Perchlorat konnte nicht erhalten werden.

2) Hydrochlorid:

Zur eingeengten Ätherphase wurde chlorwasserstoffgesättigtes absol. Äthanol bis zum pH-Wert 3 - 5 getropft. Unter Eiskühlung erfolgte nach mehreren Stunden Kristallisation.

Ausbeute: 3,9 g Hydrochlorid

Schmp. (Linström): 135 - 153 °

Das Umkristallisieren aus absol. Äthanol gelang nur durch Anfällen mit Äther.

Schmp.: 126 - 156 °

DC (Fließmittel V): Das Salz war ein Gemisch mit Rf 0,73
Rf 0,86

Versuch der Trennung durch Destillation

Aus dem uneinheitlichen Salz wurden unter Kühlung die Basen freigesetzt, mit Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und i. Vak. schonend eingeengt. Das Basengemisch verblieb als hellgelbes Öl, das nicht erstarrte.

DC (Fließmittel IV): Rf 0,53
Rf 0,35

Bei Destillation im Kugelrohr bei 0,1 Torr und 204 ° Luftbad ging ein intensiv gelbes Destillat über. Destillat und teerartiger Rückstand zeigten aber im DC völlige Zersetzung an.

Basentrennung durch präparative Schichtchromatographie

Es wurden PSC-Fertigplatten der Fa. "Merck" verwendet.
Größe: 20 x 20 cm
Sorbens: Kieselgel F 254
Schichtdicke: 2 mm
Fließmittel: Aceton/Petroläther, 3 + 7
Aktivierung: 1 Std. bei 80 °

1,9 g Basengemisch wurde gleichmäßig auf 3 Platten aufgetragen. Bei einer Laufstrecke von 17 cm wurde gute Auftrennung erzielt. Die einzelnen Fraktionen wurden von den luftgetrockneten Platten abgehoben und am Soxhlet mit Methylenchlorid erschöpfend extrahiert. Die dc reinen Basen fielen wiederum als Öle an. Daher wurden nach herkömmlicher Art die Hydrochloride dargestellt.

"Untere Fraktion":

DC einheitlich; Rf 0,35 (Fließmittel IV).
Ausbeute: 0,70 g ölige Base, die das Dihydrobenzoxazin-1,3-Derivat 38 darstellte.
$C_{15}H_{23}NO_2$ (249,3)

Hydrochlorid:

DC einheitlich; Rf 0,73 (Fließmittel V).
Schmp. (Mettler FP 1): 135 °

$C_{15}H_{24}NO_2Cl$	Ber.:	C 63,04	H 8,46	N 4,90
(285,8)	Gef.:	C 62,87	H 8,56	N 4,90

Das NMR-Spektrum wurde in $CDCl_3$ aufgenommen.

MS: M^+ = 249
base peak= m/e 160
M^+ - 31= m/e 218

Die "Obere Fraktion" lieferte 0,90 g ölige Base, die das N.N-Bis-[(2-hydroxy-3-methyl-5-tert.-butyl-phenyl)-methyl]-aminoäthanol(1) (36) darstellte.

DC einheitlich, Rf 0,53 (Fließmittel IV)

$C_{26}H_{39}NO_3$ (413,6)

Hydrochlorid:

DC einheitlich, Rf 0,86 (Fließmittel V)

Schmp. (Mettler FP 1): 191 °

$C_{26}H_{40}NO_3Cl$ (450,1)	Ber.:	C 69,39	H 8,96	N 3,11
	Gef.:	C 69,49	H 8,63	N 3,05

Das NMR-Spektrum wurde in $CDCl_3$ aufgenommen.

MS: M^+ = 413

Versuch der Hydrolyse des Dihydrobenzoxazin-1,3-Derivats 38

100 mg $C_{15}H_{24}NO_2Cl$ wurden mit 10 ml 10proz. Salzsäure 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Aus der erkalteten Lösung wurde unter Kühlung mit konz. Ammoniak wieder die Base freigesetzt und mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden gewaschen, getrocknet und i. Vak. schonend eingeengt. Es resultierte ein rostfarbener Lack an der Innenwand des Reaktionsgefäßes. Im DC (Fließmittel V) war die Base $C_{15}H_{23}NO_2$ noch in Spuren nachweisbar, sonst blieb nur ein rostfarbener Fleck auf der Startlinie.

E) BESTIMMUNG DER HYDROXYCHINOLIZIDIN-KONFIGURATION IN SABADILLA-ALKAMINEN

Darstellung von Hydroxydiphenylboran aus Tetraphenylbor-Natrium

Entsprechend der Vorschrift von Roth und Nour El Din [21] wurde die Hydrolyse von Tetraphenylbor-Natrium durchgeführt. Das erhaltene Produkt wurde mit Z-ω-Piperidino-acetophenonoxim (43) umgesetzt, wobei das Triphenylbor-Addukt 44 erhalten wurde.

Schmp. (Kofler): 165 - 167 °

$C_{31}H_{33}BN_2O$	Ber.:	C 80,87	H 7,22	N 6,09
(460,4)	Gef.:	C 80,66	H 7,18	N 6,15

Die Umsetzung des nach [21] erhaltenen Hydrolysats mit t-1-Hydroxychinolizidin (45) [38] lieferte das Triphenylbor-Addukt 46.

Schmp. (Kofler): 145 - 147,5 °

Zur Elementaranalyse wurde bei 60 ° i. Hochvak. getrocknet.

$C_{27}H_{32}BNO$	Ber.:	C 81,61	H 8,12	N 3,53
(397,4)	Gef.:	C 81,54	H 8,29	N 3,41

Versuch der Umsetzung von 1-Phenyl-2-(α-pipecolino)-äthanol(1) (52) mit Tetraphenyldiboroxid zum "Boroxazolidin" 53

Der Aminoalkohol 52 wurde mit Tetraphenyldiboroxid bei Raumtemperatur in absol. Äthanol im Verhältnis 1:0,5 umgesetzt und mehrere Stunden magnetisch gerührt. Es trat keine Reaktion ein, dc waren nur die Ausgangssubstanzen nachweisbar.

---

38) H. Möhrle, Chr. Karl u. U. Scheidegger, Tetrahedron 24, 6813 (1968)

Umsetzung der isomeren Sabadilla-Alkamine Cevin und Veracevin mit gereinigtem Hydroxydiphenylboran

Äthanolische Lösungen von Hydroxydiphenylboran und den Sabadilla-Alkaminen wurden vereinigt.

Cevin-Bor-Addukt:

Umkristallisation aus Methanol/Äther.
Schmp. (Kofler): 179 - 182 °. Zur Elementaranalyse wurde bei 100 ° / 0,5 Torr getrocknet.

"Boroxazolidin" $C_{39}H_{52}BNO_8$ (673,7)	Ber.:	C 69,53	H 7,78	N 2,08
Einfaches Salz $C_{39}H_{54}BNO_9$	Ber.:	C 67,72	H 7,87	N 2,03
	Gef.:	C 67,80	H 7,70	N 2,10

Veracevin-Bor-Addukt:

Umkristallisation aus Methanol/Äther.
Schmp. (Kofler): 180 - 182 ° (Sintern, ab 165 ° Tröpfchenbildung)

Gef.:	C 68,07	H 7,98	N 2,17

Darstellung der Aminoxide:

1-Phenyl-2-(α-pipecolino)äthanol(1)-N-Oxid (54)

Die Darstellung erfolgte analog [39]. Nicht umgesetzte Ausgangssubstanz wurde durch Ätherperforation zurückgewonnen. Das N-Oxid erhielt man durch Chloroformperforation. Umkristallisation aus Methylenchlorid/Äther.

---

39) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 766 (1969)

Schmp. (Mettler FP 1): 164 °

DC einheitlich, Rf 0,65 (Fließmittel III).

Ausbeute: 45 % d. Th.

$C_{14}H_{21}NO_2$	Ber.:	C 71,50	H 9,00	N 5,96
(235,3)	Gef.:	C 71,28	H 8,75	N 5,98

Cevin-N-Oxid:

Die Darstellung erfolgte analog [40].

DC einheitlich, Rf 0,65 (Fließmittel I)

Rf 0,80 (Fließmittel II)

Veracevin-N-Oxid:

Die Darstellung erfolgte analog [40].

DC einheitlich, Rf 0,60 (Fließmittel I)

Rf 0,70 (Fließmittel II)

Das NMR-Spektrum wurde in DMSO-D_6 aufgenommen

1-Phenyl-2-piperidino-äthanol(1)-N-Oxid:

Die Darstellung erfolgte nach [41].

DC einheitlich, Rf 0,55 (Fließmittel I).

---

40) H.-H. Scheltdorf, Dissertation Tübingen 1968

41) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 122 (1966)

Sabin-N-Oxid:

2,5 g (0,005 Mol) Sabin wurden mit 0,85 ml 30proz. Wasserstoffperoxid und dann mit 96proz. Äthanol bis eben zur Lösung versetzt und dann 48 Std. stehen gelassen. Nach Zugabe weiterer 0,5 ml Wasserstoffperoxid wurde nach nochmals 12 Stunden eine quantitative Umsetzung erreicht. Der Überschuß an Wasserstoffperoxid wurde durch Katalase zersetzt, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Unter Kühlung wurde mit 5proz. Natronlauge alkalisiert und mit Chloroform perforiert. Nach Aufarbeitung gewann man amorphes, dc einheitliches Sabin-N-Oxid, Rf 0,53 (Fließmittel I), Rf 0,60 (Fließmittel II).

Ausbeute: 2,0 g (78 % d. Th.)

Darstellung der Aminoxid-Hydrochloride

Die Aminoxide wurden in Äthanol (Cevin-N-Oxid in Methanol) gelöst und mit verd. Salzsäure kongosauer gemacht. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. abgezogen, das angefallene Hydrochlorid jeweils mit absol. Äther mehrmals gewaschen und wiederholt aus absol. Äthanol umkristallisiert.

1-Phenyl-2-piperidino-äthanol(1)-N-Oxid-Hydrochlorid

DC einheitlich; Rf 0,55 (Fließmittel I).
Schmp. (Linström): 137 ^{o} Zers.
Ausbeute: 76 % d. Th.

$C_{13}H_{20}NO_2Cl$	Ber.:	C 60,57	H 7,82	N 5,43
(257,8)	Gef.:	C 60,65	H 7,81	N 5,46

Cevin-N-Oxid-Hydrochlorid

DC einheitlich; Rf 0,65 (Fließmittel I).

Schmp. (Linström): ab 190 ^{o} Zers.

Ausbeute: 75 % d. Th.

Zur Elementaranalyse wurde bei 100 ^{o} i. Hochvak. getrocknet.

$C_{27}H_{44}NO_9Cl$	Ber.:	C 57,69	H 7,89	N 2,49
(562,1)	Gef.:	C 57,04	H 7,88	N 2,48

Sabin-N-Oxid-Hydrochlorid

DC einheitlich; Rf 0,53 (Fließmittel I).

Schmp. (Linström): ab 180 ^{o} Zers.

Ausbeute: 94 % d. Th.

Zur Elementaranalyse wurde bei 80 ^{o} i. Hochvak. getrocknet.

$C_{27}H_{46}NO_8Cl$	Ber.:	C 59,12	H 8,45	N 2,56
(548,6)	Gef.:	C 59,10	H 8,38	N 2,40

Darstellung der Aminoxid-Bor-Betaine mit Hydroxydiphenylboran

Jeweils 0,004 Mol Aminoxid wurden in 20 - 60 ml Methanol bzw. 99proz. Äthanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 0,01 Mol frisch hergestelltem Hydroxydiphenylboran, das in wenig Äthanol aufgenommen war, zur Reaktion gebracht. Die Aminoxid-Bor-Betaine fielen sofort aus und wurden entweder aus Äthylenglykolmonomethyläther oder aus absol. Äthanol umkristallisiert.

1-Phenyl-2-piperidino-äthanol(1)-N-Oxid-Bor-Betain (56)

DC einheitlich; Rf 0,81 (Fließmittel I).

Schmp. (Mettler FP 1): 172 °, Lit. [35] Schmp.: 165 °

Ausbeute: 100 % d. Th.

$C_{25}H_{28}BNO_2$	Ber.:	C 77,93	H 7,33	B 2,81	N 3,64
(385,3)	Gef.:	C 77,99	H 7,46	B 3,18	N 3,54

Cevin-N-Oxid-Bor-Betain (58)

DC einheitlich; Rf 0,80 (Fließmittel I).

Schmp. (Linström): ab 250 ° schnelle Zers.

Ausbeute: 98 % d. Th.

Zur Analyse wurde bei 100 ° i. Hochvak. getrocknet.

$C_{39}H_{52}BNO_9$	Ber.:	C 67,92	H 7,60	B 1,57	N 2,03
(689,7)	Gef.:	C 68,35	H 7,36	B 1,98	N 2,27

Veracevin-N-Oxid-Bor-Betain (58)

DC einheitlich; Rf 0,81 (Fließmittel I).

Schmp. (Linström): ab 213 ° schnelle Zers.

Ausbeute: 80 % d. Th.

Zur Analyse wurde bei 80 ° i. Hochvak. getrocknet.

$C_{39}H_{52}BNO_9$	Ber.:	C 67,92	H 7,60	N 2,03
(689,7)	Gef.:	C 67,66	H 7,40	N 2,26

Darstellung der Aminoxid-Bor-Betaine mit Tetraphenyldiboroxid

Die Umsetzung der Aminoxide mit Tetraphenyldiboroxid im Verhältnis 1:0,5 lieferte ebenfalls die entsprechenden Bor-Betaine. Beim Ansatz mit 1-Phenyl-2-piperidino-äthanol(1)-N-Oxid wurde in Chloroform gearbeitet und 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die übrigen Aminoxide wurden in möglichst wenig Methanol bzw. 99proz. Äthanol gelöst und bei Raumtemperatur mit Tetraphenyldiboroxid zur Reaktion gebracht.

1-Phenyl-2-(α-pipecolino)äthanol(1)-N-Oxid-Bor-Betain (55)

DC einheitlich; Rf 0,45 (Fließmittel III)
Rf 0,63 (Fließmittel II).

Schmp. (Mettler FP 1): 150 °

Ausbeute: 84 % d. Th.

$C_{26}H_{30}BNO_2$	Ber.:	C 78,20	H 7,57	N 3,51
(399,3)	Gef.:	C 78,70	H 7,70	N 3,56

1-Phenyl-2-piperidino-äthanol(1)-N-Oxid-Bor-Betain (56)

Schmp. (Mettler FP 1): 172 °

Ausbeute: 88 % d. Th.

In allen Eigenschaften identisch mit dem entsprechenden Umsetzungsprodukt mit Hydroxydiphenylboran.

Cevin-N-Oxid-Bor-Betain (58)

Schmp. (Linström): ab 240 ° Zers.

Ausbeute: 84 % d. Th.

IR-Spektrum in KBr deckungsgleich mit dem entsprechenden Hydroxydiphenylboran-Umsetzungsprodukt.

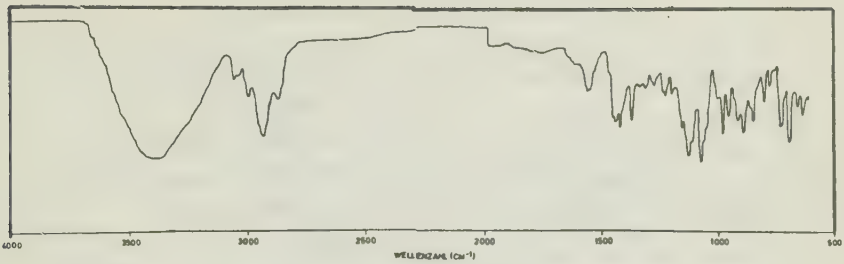


Abb. 16: IR-Spektrum von Cevin-N-Oxid-Bor-Betain in KBr

Sabin-N-Oxid-Bor-Betain (entsprechend 58)

DC einheitlich; Rf 0,55 (Fließmittel II)

Umkristallisation aus Äthylenglykolmonomethyläther.

Schmp. (Linström): ab 200 °C Zers.

Ausbeute: 99 % d. Th.

Zur Elementaranalyse wurde bei 100 °C i. Hochvak. getrocknet.

$C_{39}H_{54}BNO_8$	Ber.:	C 69,34	H 8,06	N 2,07
(675,6)	Gef.:	C 69,25	H 8,11	N 2,16

Literaturverzeichnis

1) P. Galimberti u. C. Erba, Gazz. Chim. Ital. 77, 375 (1947)

2) J.C. Duff u. V.I. Furness, J. Chem. Soc. 1951, 1512

3) W.J. Burke, M.J. Kolbezen, R.J. Reynolds u. G.A. Short, J. Amer. Chem. Soc. 78, 805 (1956)

4) H. Möhrle u. B. Gusowski, Chem. Ber. 106, 2485 (1973)

5) H.J. Roth, Deut. Apotheker-Z. 101, 1389 (1961)

6) Chr. Karl, unveröffentlichte Versuche im Rahmen der Dissertation, Tübingen 1968

7) Chr. Karl, Dissertation Tübingen 1968

8) H. Weidmann u. H.K. Zimmerman, Liebigs Ann. Chem. 620, 6 (1959)

9) R. Neu, Chem. Ber. 87, 805 (1954)

10) R.L. Letsinger u. I. Skoog, J. Amer. Chem. Soc. 77, 2491 (1955)

11) J. Seibl, "Massenspektrometrie", Akadem. Verlagsgesellschaft Frankfurt/M. 1970, 130

12) R. Pummerer u. E. Cherbuliez, Ber. Deut. Chem. Ges. 52, 1392 (1919)

13) S.V. Lieberman u. E.C. Wagner, J. Org. Chem. 14, 1001 (1949)

14) H. Hellmann u. G. Opitz, "α-Aminoalkylierung", Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße, 1960, 252

15) H.R. Snyder u. J.H. Brewster, J. Amer. Chem. Soc. 70, 4230 (1948)

16) H. Hellmann u. G. Opitz, "α-Aminoalkylierung", Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße, 1960, 246

17) C. Mannich u. G. Heilner, Ber. Deut. Chem. Ges. 55, 359 (1922)

18) W.D. Emmons, W.N. Cannon, J.W. Dawson u. R.M. Ross, J. Amer. Chem. Soc. 75, 1993 (1953)

19) A. Einhorn u. E. Spröngerts, Liebigs Ann. Chem. 361, 162 (1908)

20) M. Betti, Gazz. Chim. Ital. 36, I, 338 (1906)

21) H.J. Roth u. H. Nour El Din, Arch. Pharm. (Weinheim) 295, 679 (1962)

22) H Hellmann u. G. Opitz, " α-Aminoalkylierung", Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße, 1960, 10

23) R. Schröter in Houben-Weyl-Müller, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, XI/1, 756 (1957)

24) W. J. Burke, J. Amer. Chem. Soc. 71, 609 (1949)

25) J. H. Burckhalter, F. H. Tendick, Eldon M. Jones, W. F. Holcomb u. A. L. Rawlins, J. Amer. Chem. Soc. 68, 1894 (1946)

26) H. A. Bruson, J. Amer. Chem. Soc. 58, 1741 (1936)

27) R. Neu, Z. Anal. Chem. 142, 335 (1954)

28) H. J. Roth, Pharmazie 16, 257 (1961)

29) H. Weidmann u. K. H. Zimmerman, Liebigs Ann. Chem. 619, 28 (1958)

30) H. Möhrle, B. Gusowski u. R. Feil, Tetrahedron 27, 221 (1971)

31) S. Itô, J. B. Stothers u. S. M. Kupchan, Tetrahedron 20, 913 (1964)

32) W. T. Eeles, Tetrahedron Lett. 7, 24 (1960)

33) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 294, 749 (1961)

34) H. J. Roth, Naturwissenschaften 49, 449 (1962)

35) W. Kliegel, Z. Chem. 9, 112 (1969)

36) S. M. Kupchan, N. Gruenfeld u. N. Katsui, J. Med. Pharm. Chem. 5, 690 (1962)

37) Joana Bally, A. Arsene, Maria Băcescu-Roman u. A. T. Balaban, Tetrahedron Lett. 44, 3929 (1965)

38) H. Möhrle, Chr. Karl u. U. Scheidegger, Tetrahedron 24, 6813 (1968)

39) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 766 (1969)

40) H. -H. Scheltdorf, Dissertation Tübingen 1968

41) H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 122 (1966)

Lebenslauf

Am 27. März 1944 wurde ich als viertes Kind des Dipl.-Ing. Otto Clauß und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Hollstein, in Chemnitz geboren.

Vom 1. September 1950 bis zum Frühjahr 1956 besuchte ich die Grundschule in Berlin-Haselhorst. Anschließend war ich Schülerin der Carl-Friedrich-von-Siemens-Schule in Berlin-Siemensstadt. Im neusprachlichen Zug dieses Gymnasiums legte ich im Frühjahr 1963 die Reifeprüfung ab.

Am 1. April 1963 begann ich meine zweijährige Praktikantenzeit in der Adler-Apotheke in Berlin-Tegel und bestand im März 1965 die Pharmazeutische Vorprüfung vor dem Prüfungsausschuß in Berlin.

Mit dem Wintersemester 1965/66 begann ich mit dem Pharmaziestudium an der Universität Tübingen. Im April 1969 bestand ich dort die Pharmazeutische Prüfung.

Nach mehrmonatiger Tätigkeit in der Adler-Apotheke in Berlin-Tegel begann ich im Wintersemester 1969/70 am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin unter Anleitung von Herrn Professor Dr. H. Möhrle mit der Anfertigung meiner Dissertation. Die Arbeit "Komplexe Cyclisierung mit Hydroxyboranen" fand im Sommersemester 1973 ihren praktischen Abschluß.

Seit dem Wintersemester 1969/70 bin ich am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin als wissenschaftliche Assistentin tätig.

Meine Hochschullehrer waren - außer Herrn Professor Möhrle - die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

H. Auterhoff, K.-H. Frömming, E. Graf, F. Moll (Pharmazie); W. Bues, M. Hannack, E. Müller, W. Rüdorff (Chemie); E. Bünning, A. Grahle, K. Mägdefrau (Botanik); K Hummel, E. Reinhard (Pharmakognosie); H. Uehleke (Pharmakologie); R. E. Bader (Bakteriologie und Hygiene) und H. Krüger (Physik).

Vervielfältigt: PHOTO COPIE W. Hilke KG, 1 Berlin 30,